

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 7 月 31 日 (31.07.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/062245 A1

(51) 国際特許分類: C07D 498/04,
A61K 31/519, 31/553, 31/5377, 31/541, 31/551, A61P
1/02, 1/04, 1/08, 11/06, 11/14, 13/00, 13/10, 15/00, 19/02,
25/04, 25/06, 29/00, 43/00

(IZAWA, Shigeru) [JP/JP]; 〒321-0164 栃木県 宇都宮
市 双葉 2-12-12 Tochigi (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/00263

(74) 代理人: 岸田 正行, 外(KISHIDA, Masayuki et al.); 〒
100-0005 東京都 千代田区 丸の内 2 丁目 6 番 2 号 丸の内
八重洲ビル 424 号 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2003 年 1 月 15 日 (15.01.2003)

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2002-9373 2002 年 1 月 18 日 (18.01.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 杏林
製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒101-8311 東京都 千代田区 神田駿河台
2 丁目 5 番地 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI
特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 瀬戸 茂樹
(SETO, Shigeki) [JP/JP]; 〒323-0029 栃木県 小山市
城北 3-4-17 Tochigi (JP). 谷岡 麻生 (TANIOKA, Asao)
[JP/JP]; 〒346-0011 埼玉県 久喜市 青毛 4-3-20 Saitama
(JP). 池田 真 (IKEDA, Makoto) [JP/JP]; 〒306-0036
茨城県 古河市 桜町 10-49 Ibaraki (JP). 伊澤 成

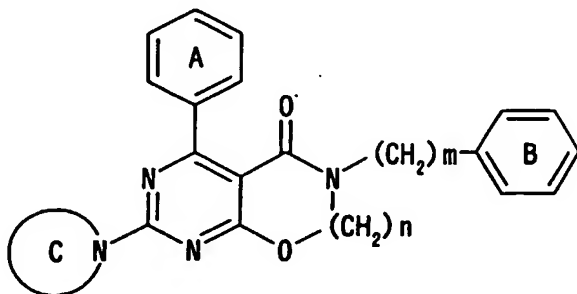
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: FUSED BICYCLIC PYRIMIDINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 縮合二環式ピリミジン誘導体



(1)

(57) Abstract: It is intended to provide novel fused bicyclic pyrimidine derivatives represented by the general formula (1), which have a tachykinin receptor antagonism, in particular, an NK1 receptor antagonism, or salts thereof: (1) wherein the rings A and B represent each a benzene ring optionally having 1 to 3 substituents (wherein 2 adjacent substituents may be bonded to each other to form a ring); the ring C represents a nitrogen-containing ring; m is 1 or 2; and n is 2 or 3.

[続葉有]

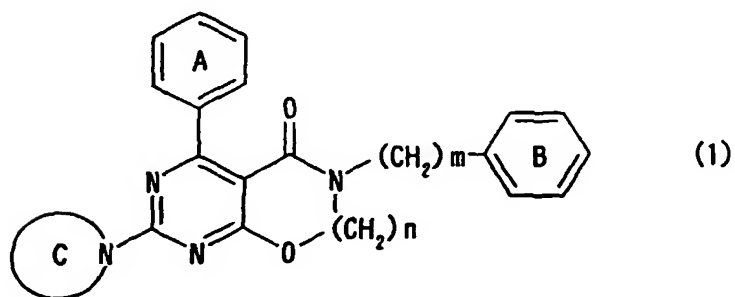
WO 03/062245 A1



(57) 要約:

タキニン受容体拮抗作用、特にNK1受容体拮抗作用を有する新規な下記一般式

(1) で示される縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩を提供する。



(式中、A環及びB環は、1～3個の置換基(隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい)を有していてもよいベンゼン環を示し;C環は含窒素環を示し;mは1又は2を示し;nは2又は3を示す。)

明細書

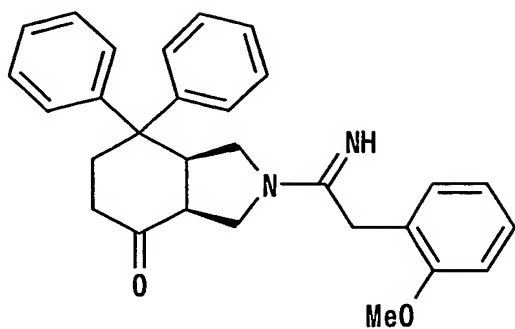
縮合二環式ピリミジン誘導体

5 技術分野

本発明はタキキニン受容体拮抗作用を有する新規な縮合二環式ピリミジン誘導体又はその薬理学上許容される塩及びその医薬用途に関するものである。

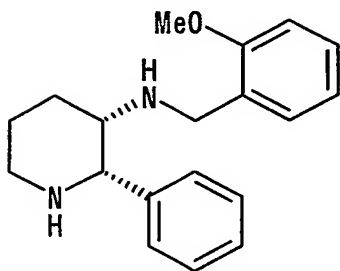
背景技術

- 10 タキキニン(サブスタンスP、ニューロキニンA、ニューロキニンB)は、神経ペプチドの総称であり、生体内に存在するそれぞれの受容体(ニューロキニン1(NK1)、ニューロキニン2(NK2)、ニューロキニン3(NK3))に結合することによって様々な生理活性を発現することが知られている。その中でサブスタンスPは、中枢及び末梢の一次知覚ニューロンの伝達物質として働く他、利尿亢進作用、神経細胞興奮作用、血管透過性亢進作用、血管拡張作用、平滑筋収縮作用、免疫作用等の生理活性を有し、種々の病態(頻尿、尿失禁、嘔吐、炎症、アレルギー、気道疾患、痛み、中枢神経系疾患等)に深く関与していると考えられている。従って、上記の様な種々の病態の予防及び治療薬として優れたタキキニン受容体拮抗作用、特にNK1受容体拮抗作用を有し、かつ優れた安全性、薬効の持続性等を有する化合物の開発が望まれている。
- 15
- 20 現在、NK1受容体拮抗作用を有する化合物として次の化合物等が開示されている。
- (1)EP-A-429366号明細書には式:



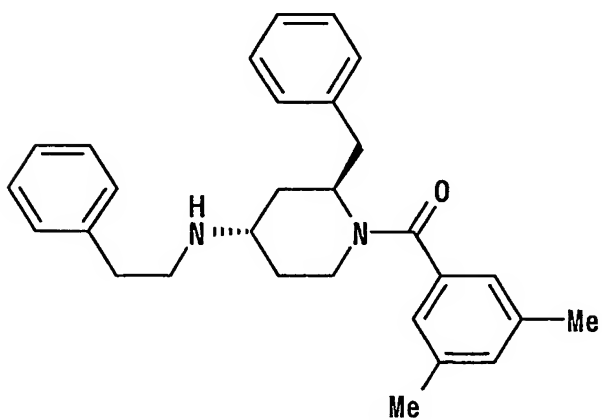
で表される化合物等が開示されている。

(2) WO91/09844号パンフレットには式：



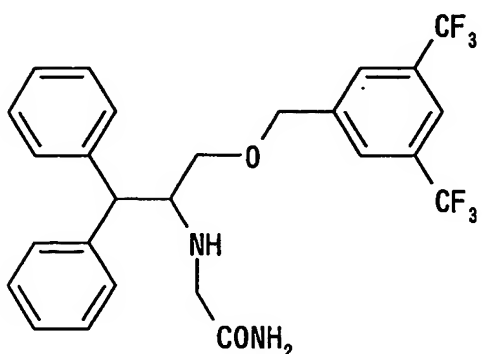
5 で表される化合物等が開示されている。

(3) EP-A-532456号明細書には式：



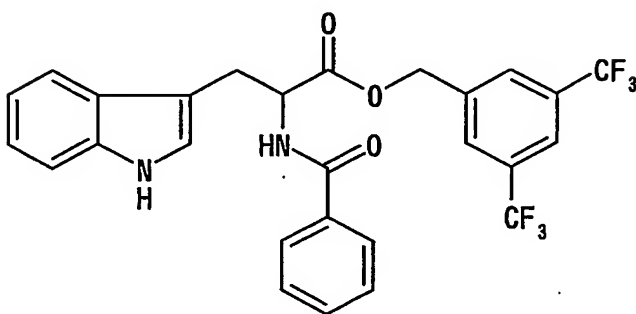
で表される化合物等が開示されている。

(4) EP-A-522808号明細書には式:



で表される化合物等が開示されている。

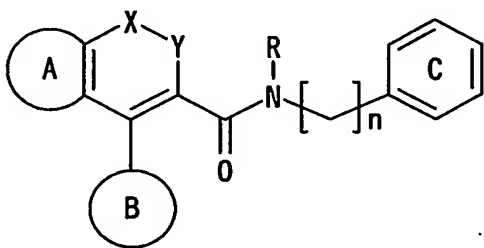
(5) WO93/01169号パンフレットには式:



5

で表される化合物等が開示されている。

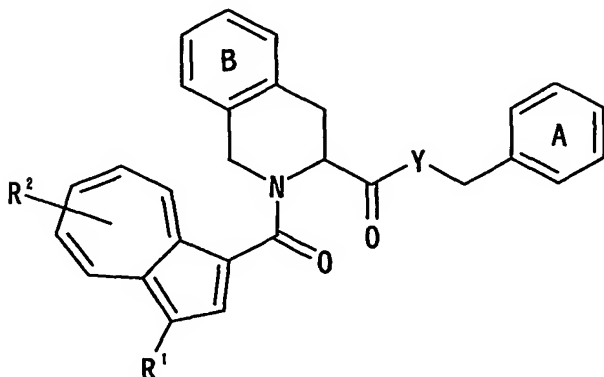
(6) 特開平8-67678号公報には式:



(式中、A環及びB環は、同素又は複素環で、その少なくとも一方が複素環; C環はベンゼン環; RはH又は炭化水素残基; X及びYの一方が-NR¹- (R¹はH又は炭化水素残基) 又は-O-、他方が-CO-又は-CS-、あるいは一方が-N=、他方が=CR²- (R²はH、ハロゲン、炭化水素残基、アミノ基又はヒドロキシル基); nは1又は2を示す。) で表される化合物又はその塩が開示されている。

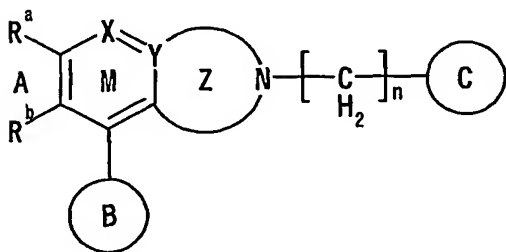
10

(7) 特開平9-104674号公報には式:



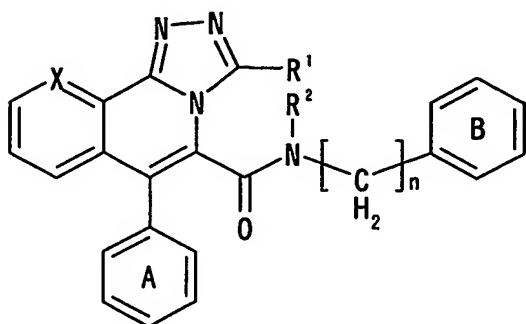
(式中、Xは水素原子又は酸素原子を、Yはアルキル化又はアシル化されていてもよい窒素原子又は酸素原子を、R¹は水素原子、低級アルキル基、低級アルカノイル基、窒素原子を含むアルキル基、カルバモイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル基を、R²は水素原子、低級アルキル基、水酸基を含む低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基を示す。又A環及びB環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。)で表される化合物が開示されている。

10 (8) 特開平9-263587号公報には式:



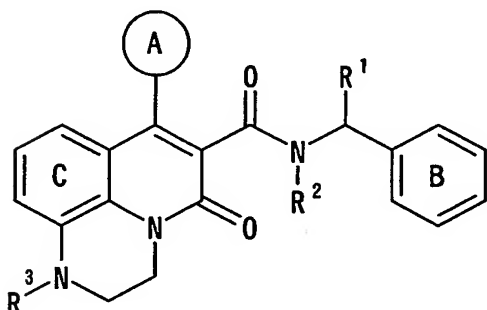
(式中、M環は、部分構造-X=Y<として-N=C<、-CO-N<又は-CS-N<を有する複素環; R^a及びR^bは共に結合してA環を形成するか、あるいは同一又は異なって水素原子又はM環における置換基; A環及びB環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素又は複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環; C環は置換基を有していてもよい同素又は複素環; Z環は置換されていてもよい環; 及びnは1ないし6の整数を示す。)で表される化合物が開示されている。

(9) 特開平11-246559号公報には式:



(式中、Xは窒素原子又はCH基; R¹は水素原子、低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基; R²は水素原子又は低級アルキル基; A環及びB環は同一又は異なって、
5 置換基を有していてもよいベンゼン環; nは1又は2を示す。)で表される化合物が開示されている。

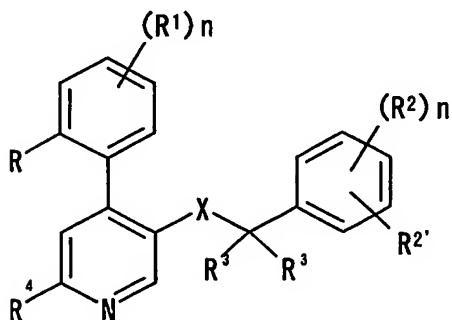
(10) 特開2000-139834号公報には式:



(式中、R¹及びR²は同一又は異なって水素原子又はC₁~C₆のアルキル基を示し、R³
10 は水素原子、置換されていてもよいC₁~C₆のアルキルカルボニル基、置換されていてもよいC₁~C₆のアルキルスルホニル基、置換されていてもよいC₁~C₆のアルキル基、置換されていてもよいアリールメチル基及びアルコキシカルボニル基を示し、A環はそれぞれ独立して選ばれた1~3個の置換基(隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい)を有していてもよい同素又は複素環を示し、B環は1~5個の
15 置換基(隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい)を有していてもよいベンゼン環を示し、C環は1~3個の置換基(隣接する2個の置換基が互いに

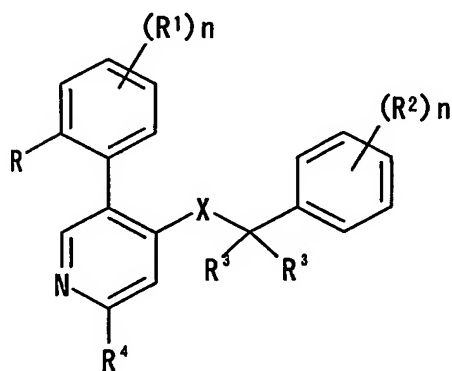
結合して環を形成していてもよい)を有していてもよいベンゼン環を示す。)で表される化合物が開示されている。

(11) 特開2000-247957号公報には式:



- 5 (式中、Rは水素原子など; R¹は水素原子など; R²及びR²'は水素原子など; R³は水素原子など; R⁴は水素原子など; R⁵は水素原子など; R⁶は水素原子など; Xは-C(O)N(R⁵)-など; nは0~4の整数; mは1又は2を示す。)で表される化合物が開示されている。

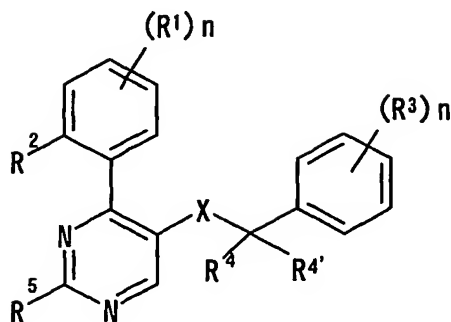
(12) WO00/50401号パンフレットには式:



10

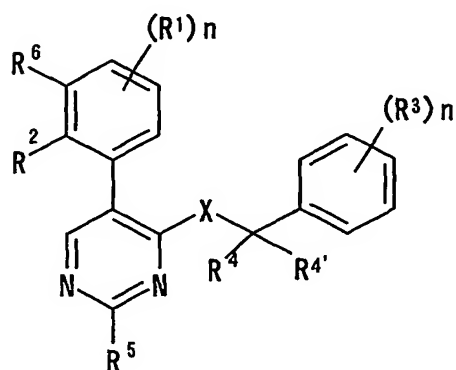
(式中、Rは水素原子など; R¹は水素原子など; R²は水素原子など; R³は水素原子など; R⁴は水素原子など; R⁵は水素原子など; R⁶は水素原子など; Xは-C(O)N(R⁵)-など; nは0~4の整数; mは1又は2を示す。)で表される化合物が開示されている。

(13) WO00/73279号パンフレットには式:



(式中、 R^1 は水素原子など; R^2 は水素原子など; R^3 は水素原子など; R^4 及び $R^{4'}$ は水素原子など; R^5 は低級アルキル基など; n は0~2の整数; X は $-C(O)N(R^{4''})-$ などを示す。)で表される化合物が開示されている。

5 (14) WO00/73278号パンフレットには式:



(式中、 R^1 は水素原子など; R^2 は水素原子など; R^3 は水素原子など; R^4 及び $R^{4'}$ は水素原子など; R^5 は低級アルキル基など; R^6 は水素原子など; n は0~2の整数; X は $-C(O)N(R^{4''})-$ などを示す。)で表される化合物が開示されている。

10

発明の開示

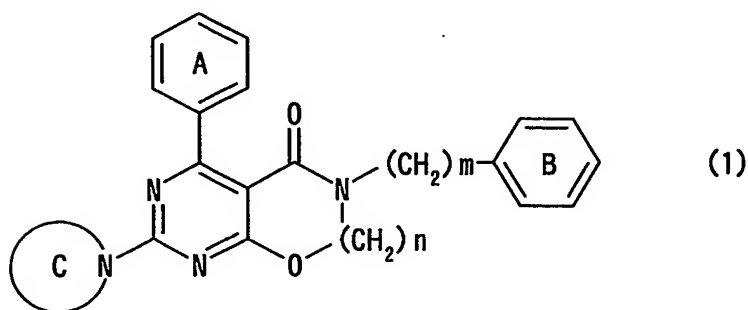
現在、前記した種々の病態に対する予防又は治療薬として、タキキニン受容体に対して優れた拮抗作用(特にNK1受容体拮抗作用)を有し、かつ安全性、持続性、体内動態、薬理作用等の点からも十分に満足できる医薬品となり得る化合物は見出されてい

15 ない。

本発明の目的は、タキキニン受容体に対して優れた拮抗作用、特にNK1受容体拮

抗作用を有する新規な化合物を見出し、タキニン受容体が関与する種々の病態(頻尿、尿失禁、嘔吐、炎症、アレルギー、気道疾患、痛み、中枢神経系疾患等)に対する予防又は治療剤を提供することにある。

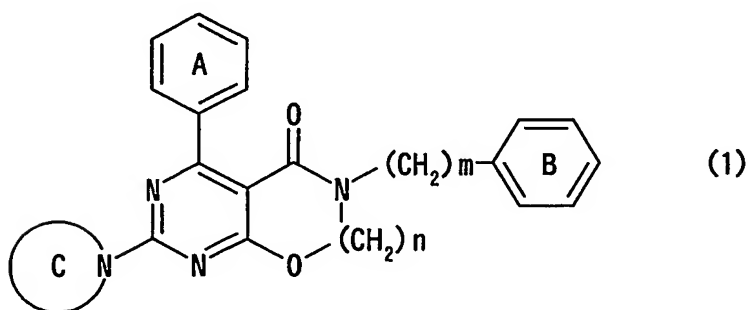
本発明者らは、下記一般式(1)



(式中、A環及びB環は、1～3個の置換基(隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい)を有していてもよいベンゼン環を示し;C環は含窒素環を示し;mは1又は2を示し;nは2又は3を示す。)で表される縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩がタキニン受容体に対して優れた拮抗作用(特にNK1受容体拮抗作用)を有し、かつタキニン介在性疾患の一つである排尿障害に対して、動物実験において優れた効果を示すことを見出し、これらに基づき本発明を完成した。

10

即ち、本発明は、(I) 下記一般式(1)

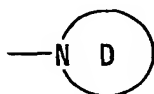


(式中、A環及びB環は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換されていてもよいC₁～C₆のアルキル基、或いはC₁～C₆のアルコキシ基の中からそれぞれ独立して選ばれた1～3個の置換基(隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい)を有していてもよいベンゼン環を示し;

15

C環は、窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5～7員の含窒素環を示し;

さらに、C環は置換基($C_1 \sim C_6$ のアルキル基、ヒドロキシル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、ホルミル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、或いはモノ又はジ置換の $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルバモイル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニル基、アミノ基、モノ又はジ置換の $C_1 \sim C_6$ のアルキルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニルアミノ基、オキシ基、6員の芳香族複素環式基、又は式

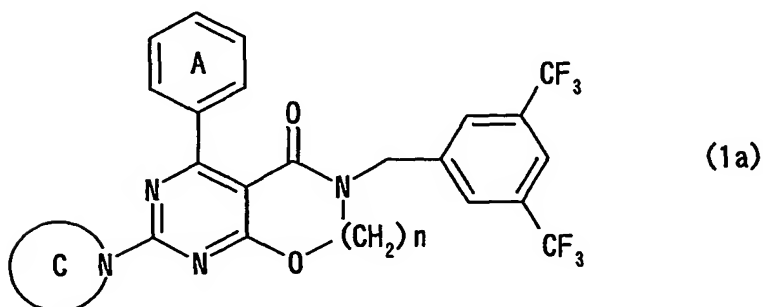


- 10 (式中、D環は窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、さらに1個または2個のオキシ基で置換されている炭素原子を含んでいてもよい3～7員の非芳香族複素環を示す。)の中から選ばれた置換基)を有していてもよく;

mは1又は2を示し;nは2又は3を示す。)で表される縮合二環式ピリミジン誘導体又は

- 15 その塩、

(II) 下記一般式(1a)

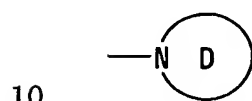


(式中、A環は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、或いは $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基の中からそれぞれ独立して選ばれた1～3個の置換基(隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい)を有して

いてもよいベンゼン環を示し;

C環は、窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでもよい5～7員の含窒素環を示し;

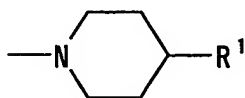
- さらに、C環は置換基($C_1 \sim C_6$ のアルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、ホルミル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、或いはモノ又はジ置換の $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルバモイル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニル基、アミノ基、モノ又はジ置換の $C_1 \sim C_6$ のアルキルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニルアミノ基、オキソ基、6員の芳香族複素環式基、又は式



(式中、D環は窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでもよく、さらに1個または2個のオキソ基で置換されている炭素原子を含んでもよい3～7員の非芳香族複素環を示す。)の中から選ばれた置換基)を有していてもよく;

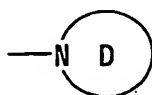
- 15 nは2又は3を示す。)で表される前記(I)記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩、

(III) 前記一般式(1a)において、C環が、式



- (式中、 R^1 は、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、ホルミル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、或いはモノ又はジ置換の $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルバモイル基、アミノ基、モノ又はジ置換の $C_1 \sim C_6$ のアルキルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニルアミノ基、オキソ基、6員の芳香族複素環

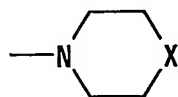
式基、又は式



(式中、D環は窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、さらに1個または2個のオキシ基で置換されている炭

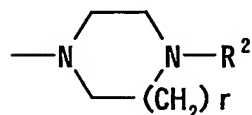
5 素原子を含んでいてもよい3～7員の非芳香族複素環を示す。))で表される前記(II)記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩、

(IV)前記一般式(1a)において、C環が、式



(式中、Xは、 ---O--- 又は $\text{---S(O)}_q\text{---}$ を示し；qは0、1又は2を示す。)で表される基を示

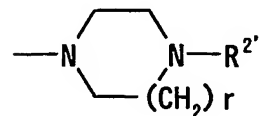
10 す前記(II)記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩、(V)前記一般式(1a)において、C環が、式



(式中、 R^2 は、水素原子、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ のアルキル基、ホルミル基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ のアルキルカルボニル基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、或いはモノ又はジ置

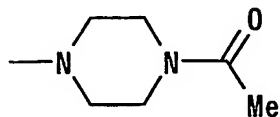
15 換の $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ のアルキルカルバモイル基又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ のアルキルスルホニル基を示し；rは1又は2を示す。)で表される基を示す前記(II)記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩、

(VI)前記一般式(1a)において、C環が、式



20 (式中、 $\text{R}^{2'}$ は、アセチル基又はメチルスルホニル基を示し；rは1又は2を示す。)で表される前記(II)記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩、

(VII) 前記一般式(1a)において、C環が、式



である前記(II)記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩、

(VIII) 前記一般式(1a)において、nが3である前記(VII)記載の縮合二環式ピリミジン

5 誘導体又はその塩、

(IX) 前記一般式(1)で表される化合物が、9-(4-アセチルピペラジーン-1-イル)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンである前記(I)記載の化合物、

10 (X) 前記一般式(1)で表される化合物が、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンである前記(I)記載の化合物、

(XI) 前記一般式(1)で表される化合物が、9-(4-アセチルホモピペラジーン-1-イル)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンである前記(I)記載の化合物、

(XII) 前記一般式(1)で表される化合物が、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-9-(4-メチルピペラジーン-1-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシンである前記(I)記載の化合物。

(XIII) 前記(I)～(XII)のいずれか1項に記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とするタキキニン受容体拮抗剤、

(XIV) 前記(I)～(XII)のいずれかに記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩を

有効成分として含有することを特徴とするNK1受容体拮抗剤、

(XV) 前記 (I) ～ (XII) のいずれかに記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする頻尿、尿失禁等の膀胱機能疾患を含む排尿障害の予防又は治療剤、

5 (XVI) 前記 (I) ～ (XII) のいずれかに記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする潰瘍性大腸炎、クローン病を含む消化器疾患の予防又は治療剤、

(XVII) 前記 (I) ～ (XII) のいずれかに記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とするX線照射、化学療法剤、妊娠、偏頭痛、術後
10 病、胃腸運動低下又は薬物投与の副作用等によって誘発される嘔吐の予防又は治療剤、

(XVIII) 前記 (I) ～ (XII) のいずれかに記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする喘息、咳、疼痛、偏頭痛、歯痛、リウマチ関節炎等の治療剤に関する。

15

発明を実施するための最良の形態

以下に、本発明を詳細に説明する。

A環及びB環について

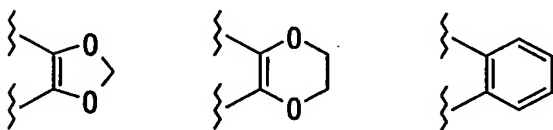
前記式(1)中、A環及びB環は同一又は異なって、1～3個の置換基(隣接する2個の
20 置換基が互いに結合して環を形成していてもよい)を有していてもよいベンゼン環を示す。A環及びB環の置換基は、環のうち置換可能ないずれの位置に置換していてもよく、その個数は1～3個程度であっても良い。また、隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい。A環及びB環の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁～C₆のアルキル基、C₁～C₆のアルコキシ基が挙げ
25 げられる。

ここで、「ハロゲン原子」には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が含まれる。

「ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、フルオロメチル基、クロロメチル基、ブロモメチル基、ヨードメチル基、1-フルオロエチル基、1-クロロエチル基、2-クロロエチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基等が挙げられる。

「 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基等が挙げられる。

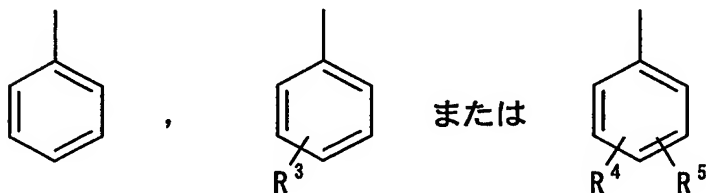
10 「隣接する2個の置換基が結合して互いに形成していてもよい環」には



等が挙げられる。

A環について

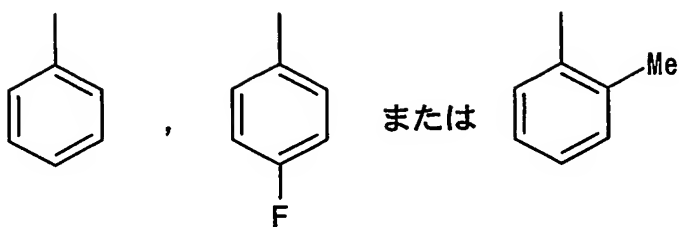
好ましいA環としては、例えば、式



15

(式中、 R^3 , R^4 及び R^5 は、同一または異なって、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基等を示す。)が挙げられる。

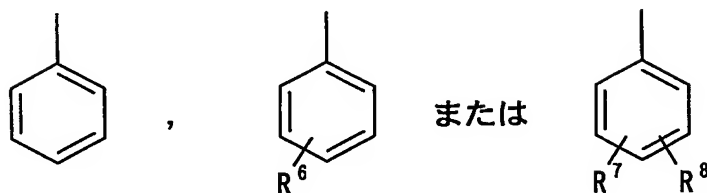
更に好ましいA環としては、式



が挙げられる。

B環について

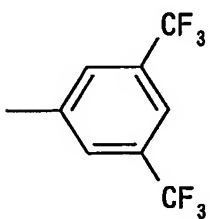
好ましいB環としては、例えば、式



5

(式中、 R^6 , R^7 及び R^8 は、同一または異なって、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、メキシ基等を示す。)が挙げられる。

更に好ましいB環としては、式



10 が挙げられる。

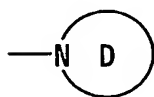
C環について

C環は、置換基を有していてもよく、窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでもよい5～7員の含窒素環を示す。前記「窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子

15 子を含んでもよい5～7員の含窒素環」には、例えば、窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでもよい5員の芳香

族複素環(例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール環など)、或いは、窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1~3個のヘテロ原子を含んでもよい5~7員の非芳香族複素環(例えば、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピロール、ジヒドロイミダゾール、ジヒドロピラゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ピペリジン、ピペラジン、ヘキサヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリダジン、モルホリン、チオモルホリン、ホモピペリジン、ホモピペラジン、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール環など)などが含まれる。

- 10 「C環が有していてもよい置換基」としては、例えば、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、ヒドロキシル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、ホルミル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、或いはモノ又はジ置換の $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルバモイル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニル基、アミノ基、モノ又はジ置換の $C_1 \sim C_6$ のアルキルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニルアミノ基、オキソ基、6員の芳香族複素環式基、又は式



- (式中、D環は窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1~3個のヘテロ原子を含んでもよく、さらに1個または2個のオキソ基で置換されている炭素原子を含んでもよい3~7員の非芳香族複素環を示す。)で表される基等が挙げられる。

ここで、「 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等が挙げられる。

「 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソ

プロポキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基等が挙げられる。

「 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニル基」としては、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等が挙げられる。

「 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニル基」としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、5 イソプロポキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基等が挙げられる。

「モノ又はジ置換の $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルバモイル基」としては、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、t-ブチルカルバモイル基、ヘキシルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基、ジブチルカルバモイル基、ジヘキシルカルバモイル基等が挙げられる。

「 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニル基」としては、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基等が挙げられる。

「モノ又はジ置換の $C_1 \sim C_6$ のアルキルアミノ基」としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、t-ブチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基等が挙げられる。

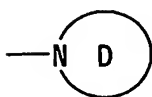
「 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニルアミノ基」としては、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基等が挙げられる。

「 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニルアミノ基」としては、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、t-ブトキシカルボニルアミノ基、ヘキシルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

「 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニルアミノ基」としては、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

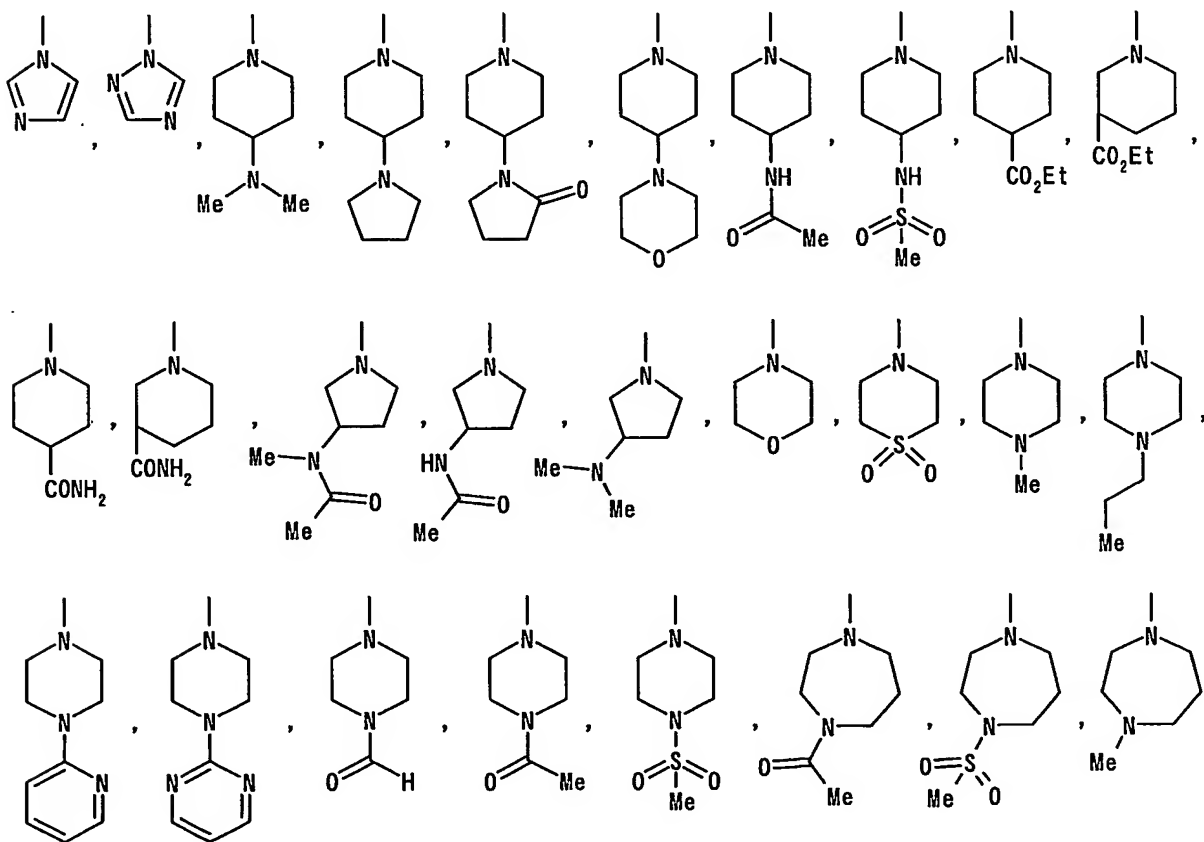
「6員の芳香族複素環式基」としては、ピリジル基、ピラジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基等が挙げられる。

「式



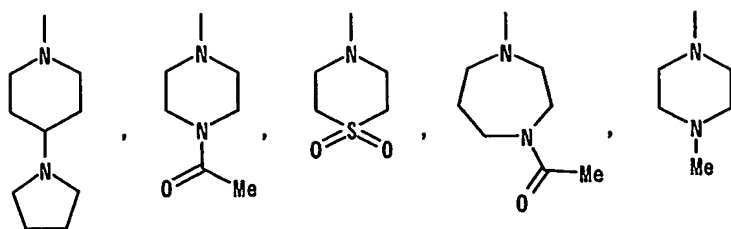
- (式中、D環は窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、さらに1個または2個のオキシ基で置換されている炭素原子を含んでいてもよい3～7員の非芳香族複素環を示す。)で表される基」としては、
- 5 アゼチジノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ピペラジノ基、4-メチルピペラジノ基、ホモピペラジノ基、2-オキシピロリジノ基、3-オキシモルホリノ基、2-オキシモルホリノ基等が挙げられる。

好ましいC環として、例えば、式

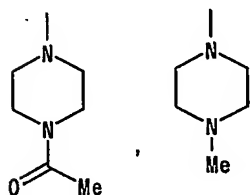


10

等が挙げられる。更に好ましいC環として、例えば、式



等が挙げられる。特にC環が、式



であるのが好ましい。

5 mについて

mは1又は2を示し、1であるのが好ましい。

nについて

nは2又は3を示し、3であるのが好ましい。

本発明の好ましい化合物として、

- 10 5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-7-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-フルオロフェニル)-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-

- 15 b][1, 5]オキサゾシン、

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

- 20 5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-クロロフェニル)-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,

5]オキサゾシン、

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(4-フルオロフェニル)-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

5 5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2, 4-ジフルオロフェニル)-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(4-メトキシフェニル)-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

10 5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2, 4-ジメトキシフェニル)-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メトキシフェニル)-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

20 5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-オキソ-7-フェニル-9-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-9-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(4-フルオロフェニル)-6-
オキソ-9-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒ
ドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

5 5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキ
ソ-9-[4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ
-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキ
ソ-9-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-
6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

10 9-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベン
ジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミ
ド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(4-ホルミルピペラジン-1-
イル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミ
15 ド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(イミダゾール-1-イル)-7-
(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b]
[1, 5]オキサゾシン、

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキ
20 ソ-9-(1, 2, 4-テトラゾール-1-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド
[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(1, 1-ジオキソチオモルホリン
-4-イル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H
-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

25 5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-[3-(エトキシカルボニル)ピペ

リジン-1-イル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-
6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-[4-(エトキシカルボニル)ピペ
リジン-1-イル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-

5 6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(3-カルバモイルピペリジン-
1-イル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピ
リミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

10 5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(4-カルバモイルピペリジン-
1-イル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピ
リミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジ
ン-1-イル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H
-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

15 5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(4-メチルホモピペラジン-1
-イル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピ
リミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-[3-(アセチルアミノ)ピロリジ
ン-1-イル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H
20 -ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

9-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベン
ジル]-7-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピ
リミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

9-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベン
25 ジル]-7-(2-メトキシフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピ
リミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

ミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

9-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベン
ジル]-6-オキソ-7-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b]
[1, 5]オキサゾシン、

5 9-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベン
ジル]-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒド
ロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

8-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベン
ジル]-6-(2-メチルフェニル)-5-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリミド[5,4-
10 f][1, 4]オキサゼピン、

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキ
ソ-9-[4-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-2, 3, 4, 5-テ
トラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-9-[4
15 -(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ
-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン
-1-イル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H
-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

20 5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキ
ソ-9-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ
-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

9-[4-(アセチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチ
ル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H
25 -ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-[4-(メチルスルホニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

5 5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-[4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-[4-(メチルスルホニル)ホモピペラジン-1-イル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

10 9-(4-アセチルホモピペラジン-1-イル)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

15 9-[3-(アセチルアミノ)-3-メチルピロリジン-1-イル]-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン、

5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)-7-(2-メトキシフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシン、

20 5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-9-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシン等が例示できる。

塩について

本発明化合物が塩を形成する場合、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸等の無機酸、又は酢酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、パルミチン酸等の有機酸

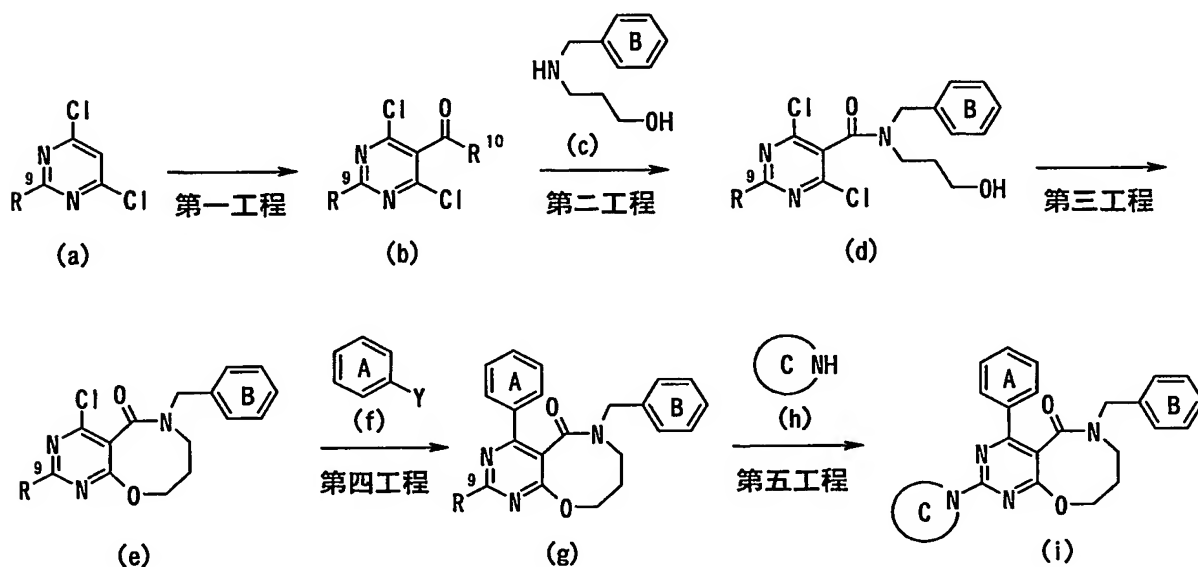
25

との薬学上許容な塩が例示できる。

さらに本発明化合物又はその塩は、水和物又は溶媒和物として存在することもある。
 上記に具体的に記載した好ましい化合物を含めて、前記一般式(1)で表される縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩が形成する任意の水和物及び溶媒和物は、いずれも
 5 本発明の範囲に包含される。溶媒和物を形成し得る溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、酢酸エチル、塩化メチレン、ジイソプロピルエーテル等が挙げられる。

本発明化合物又はその塩には、ラセミ体の他に光学活性体、立体異性体又は回轉異性体も含まれる。

- 10 本発明化合物は、種々の合成法によって製造することができる。次に、本発明化合物及びその塩の代表的な製造法について説明する。



(第一工程)

- 15 本工程は、化合物(a) (R^9 は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルチオ基、アリールチオ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニル基、アリールスルホニル基等の第五工程における脱離基を示すか、或いはC環を示す(C環は前記に同じ。))にカルボニル基を導入して

化合物(b) (R^9 は前記に同じであり、 R^{10} はヒドロキシル基、ハロゲン原子、1-イミダゾリル基、4-ニトロフェノキシ基、コハク酸イミドイルオキシ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、ベンジルオキシ基等を示す。)を製造する工程である。本工程は、化合物(a)を塩基で処理した後、カルボニル源となる化合物を反応させることにより、化合物(b)を製造することが5 できる。本工程に用いられる塩基には、例えばリチウムジイソプロピルアミド等のかさ高い強塩基が例示できる。反応は $-100^\circ\text{C} \sim 20^\circ\text{C}$ で実施でき、 $-100^\circ\text{C} \sim -50^\circ\text{C}$ で行うのが好ましい。本工程で用いられるカルボニル源としては、カルボン酸のハライド、カルボン酸のイミダゾリド、カルボン酸の活性エステル、酸無水物、オルトエステル或いは二酸化炭素等が例示できる。例えば R^{10} がヒドロキシル基の場合には、前記塩基で処10 理した後、二酸化炭素をカルボニル源として用い、適当な酸(塩酸等)で反応終了させることにより実施することができる。

(第二工程)

本工程は、化合物(b) (R^9 及び R^{10} は前記に同じ。)と化合物(c) (B環は前記に同じ。)を縮合させて、化合物(d) (R^9 及びB環は前記に同じ。)を製造する工程である。本15 工程の縮合反応において R^{10} がヒドロキシル基の場合に用いられる縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、3-エチルー1-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDCI)又はジメチルイミダゾリニウムクロライド(DMC)等が挙げられ、これらは固体状又は適当な溶媒に溶かした溶液として添加される。本縮合反応において塩基を用いる場合には、炭酸水素ナトリウム又は炭酸カリウム等のアルカリ炭酸20 塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン又は1,8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン等の3級アミン類が例示できる。本縮合反応に用いる溶媒としては反応に関与しない不活性な溶媒、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、25 エチルエーテル、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ジクロロメタン等が用いられる。本縮合

反応は -20°C から 80°C で実施することができる。本工程の縮合反応において R^{10} がハロゲン原子、1-イミダゾリル基、4-ニトロフェノキシ基、コハク酸イミドイルオキシ基等で表されるカルボン酸のハライド、カルボン酸のイミダゾリド、カルボン酸の活性エステルの場合では、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基の存在下、又は非存在下でN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチルエーテル、ジメトキシエタン、酢酸エチル、トルエン、ジクロロメタン等の溶媒中、 $-20\sim 80^{\circ}\text{C}$ で30分から48時間処理することにより実施することができる。本工程の縮合反応において R^{10} が $\text{C}_1\sim \text{C}_6$ のアルコキシ基、ベンジルオキシ基等のエステル残基の場合、トリメチルアルミニウム又はテトライソプロポキシチタン等の存在下又は非存在下で、あるいはp-トルエンスルホン酸等、又はナトリウムメトキシド、カリウム-tert-ブトキシド、水素化ナトリウム等の酸又は塩基触媒の存在下又は非存在下でN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、キシレン、メシチレン、ピリジン、キノリン、ジクロロメタン等の溶媒中で $15\sim 150^{\circ}\text{C}$ で30分から48時間処理することにより実施することができる。

(第三工程)

本工程は、化合物(d) (R^9 及びB環は前記に同じ。)を環化して化合物(e) (R^9 及びB環は前記に同じ。)を製造する工程である。本工程は、ナトリウム-tert-ブトキシド、カリウム-tert-ブトキシド等の有機塩基または水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、酢酸ナトリウム等の無機塩基の存在下又は非存在下でN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、キシレン、メシチレン、ピリジン、キノリン、ジクロロメタン等の溶媒中で $0\sim 150^{\circ}\text{C}$ で30分から48時間処理することにより実施することができる。

(第四工程)

本工程は、化合物(e) (R^9 及びB環は前記に同じ。)と化合物(f) (A環は前記に同じ。Yはハロゲン原子、 OSO_2R^{11} (R^{11} はハロゲン原子で置換されていても良い $C_1\sim C_6$ のアルキル基)、 $B(R^{12})_2$ (R^{12} は水酸基、 $C_1\sim C_6$ のアルキル基または $C_1\sim C_6$ のアルコキシ基または R^{12} は互いに結合して環を形成していても良い。)、Li、MgBrまたはZnClを示す。)をパラジウム又はニッケル錯体等の遷移金属触媒下におけるクロスカップリング反応、或いはグリニャール反応により、化合物(g) (R^9 、A環及びB環は前記に同じ)を製造する工程である。本反応は、反応に関与しない不活性な溶媒を用いて行うことが好ましく、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、トルエン、エタノール又は水等が例示できる。これらの溶媒は単独であるいは任意の比で混合して用いられる。本反応に用いられるパラジウム錯体としては、塩化パラジウム、酢酸パラジウム、アセチルアセトナトパラジウム又はテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等が例示できる。本反応に用いられるニッケル錯体としては、ビス(アセチルアセトナト)ニッケル、ビス(1,5-シクロオクタジエン)ニッケル又はテトラキス(トリフェニルホスフィン)ニッケル等が例示できる。これらのパラジウム又はニッケル錯体は、化合物(e)に対して0.001~1当量、好適には0.01~0.1当量の範囲で用いられる。本反応においてパラジウム又はニッケル錯体に対するリガンドを用いる場合には、トリフェニルホスフィン、トリーオートリルホスフィン、トリー2-フリルホスフィン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン又は2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル等が例示できる。これらのリガンドは、パラジウム又はニッケル錯体に対して0.2~5当量、好適には0.3~3当量の範囲で用いられる。本反応は適当な塩基の存在下に行うことが好ましく、例えばトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ルチジン、コリジン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウ

ム又はリン酸三カリウム等の無機塩基が例示できる。これらの塩基は化合物(e)に対して1～20当量、好適には2～10当量の範囲で用いられる。本工程のクロスカップリング反応は、15～150℃、好適には50～120℃で30分～24時間処理することにより実施することができる。

5 (第五工程)

本工程は、化合物(g) (R⁹、A環及びB環は前記に同じ)と化合物(h)を反応させて、化合物(i) (A環及びB環は前記に同じ)を製造する工程である(本工程は、R⁹がC環を示す場合は省略される。)。本反応は、化合物(h)を化合物(g)に対して1～20当量用いて塩基の存在下あるいは非存在下で80～200℃、好適には100～150℃で30分
10 ～24時間処理することにより実施することができる。塩基を用いる場合、適当な塩基として例えばトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ルチジン、コリジン、N, N-ジメチルアニリン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム又はリン酸三カリウム等の無機塩基が例示できる。溶媒を用いる場合には、反応に関与しない不活
15 性な溶媒、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、スルホラン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、キシレン、トルエン、エタノール又は水等が用いられる。

本発明化合物(1)は通常の方法(例えば抽出、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等)によって単離、精製することができる。又、得られた化合物が塩を形成する様な場合
20 には、通常の方法あるいはそれに準ずる方法(例えば中和等)によって各種の塩を製造することができる。

本発明化合物(1)もしくはその塩は、タキキニン受容体拮抗剤、NK1受容体拮抗剤、頻尿、尿失禁等の膀胱機能疾患を含む排尿障害の予防又は治療剤、潰瘍性大腸炎、クローン病を含む消化器疾患の予防又は治療剤、X線照射、化学療法剤、妊娠、偏頭
25 痛、術後病、胃腸運動低下又は薬物投与の副作用等によって誘発される嘔吐の予防

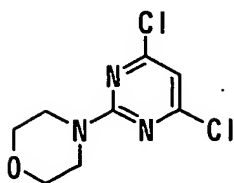
又は治療剤、X線照射、化学療法剤、妊娠、偏頭痛、術後病、胃腸運動低下又は薬物投与の副作用等によって誘発される嘔吐の予防又は治療剤、喘息、咳、疼痛、偏頭痛、歯痛、リウマチ関節炎等の治療剤として有用である。

- 本発明化合物(1)もしくはその塩は、単独で、または一種以上の製剤上許容される補助剤と共に医薬組成物として用いることができ、薬理学上許容される担体、賦形剤(例えば、デンプン、乳糖、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム等)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムタルク、ステアリン酸等)、結合剤(例えば、デンプン、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、アルギン酸等)、崩壊剤(例えば、タルク、カルボキシメチルセルロースカルシウム等)、希釈剤(例えば、生理食塩水、グルコース、マンニトール、ラクトース等の水溶液等)等と混合し、通常の方法により錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、アンプル剤又は注射剤等の形態で経口的又は非経口的に投与することができる。投与量は本発明化合物(1)又はその塩の種類、投与ルート、患者の年齢、症状等により異なるが、例えば人を含む哺乳動物に対して本発明化合物(1)又はその塩として0.0001~300 mg/kg/日である。投与は例えば1日1回又は数回に分割して投与する。

実施例

- 以下、試験例、実施例および参考例に基づいて本発明をより詳細に説明する。また、本発明化合物(1)の製造に用いる原料化合物の中にも新規化合物が含まれているので、原料化合物の製造例についても参考例として説明する。本発明化合物は、下記実施例に記載の化合物に限定されるものではなく、本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させても良い。

<参考例1>



2-アミノ-4, 6-ジクロロピリミジン (2.46g) に、2-ブロモエチルエーテル (3.65 g)、炭酸カリウム (8.29g) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (75mL) を加えて、3時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈して水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1) にて精製すると、4, 6-ジクロロ-2-(モルホリン-4-イル)ピリミジンが得られた (985mg, 28%)。

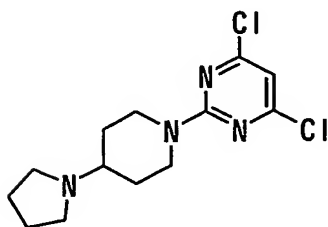
MS(EI)m/z: 233(M⁺)

HRMS(EI): C₈H₉Cl₂N₃O として

10 計算値: 233.0123

実測値: 233.0152

<参考例2>



15 4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン (2.01g) に 4mol/L 塩化水素-ジオキサン (3.3mL) を加えて、室温で1時間攪拌した後、シアナミド (1.10g) 及び n-ブタノール (20mL) を加えて 120°C で3時間攪拌した。溶媒を留去すると、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシアミジン塩酸塩 (3.00g, 99%) が得られた。続いて、金属ナトリウム (550mg) をエタノール (30mL) に溶解して、4-(ピロリジン-1-イル)ピペ
20 リジン-1-カルボキシアミジン塩酸塩 (2.80g) 及びマロン酸ジエチル (1.93g) を加

えて5時間加熱還流した。反応液を冷却後、3mol/L塩化水素－酢酸エチル(5mL)を加えてpH=1とした。溶媒を留去して得られた残渣にオキシ塩化リン(70mL)を加えて2時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた残渣に水を加えて炭酸水素ナトリウムを加えてpH=10とした後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=3:1)にて精製すると、4, 6-ジクロロ-2-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ピリミジンが得られた(787mg、22%)。

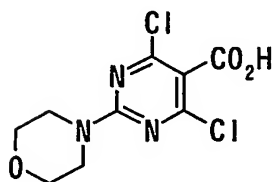
MS(EI) m/z :300(M^+)

HRMS(EI): $C_{13}H_{18}Cl_2N_4$ として

10 計算値:300.0909

実測値:300.0923

<参考例3>



- 15 リチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン溶液(ジイソプロピルアミン(0.7mL)をテトラヒドロフラン(10mL)で希釈して、 -20°C においてn-ブチルリチウム(3.1ml、1.6mol/Lヘキサン溶液)を加えた後、 -20°C で1時間攪拌して調整した。)に、4, 6-ジクロロ-2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン(953mg)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液を -78°C で加えた後、4時間攪拌した。反応液に炭酸ガスを10分間バブリングした後、水を加えて室温まで昇温した。2mol/L塩酸(8mL)を加えてpH=1とした後、酢酸エチルで抽出して、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄すると、4, 6-ジクロロ-2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-カルボン酸が得られた(1.15g、100%)。

MS(EI) m/z :277(M^+)

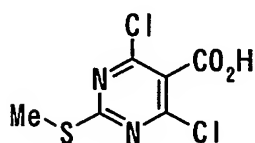
HRMS(EI): $C_9H_9Cl_2N_3O_3$ として

計算値:277.0021

実測値:277.0038

5

<参考例4>



参考例3と同様の方法により、4, 6-ジクロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン(2.70g)から、4, 6-ジクロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボン酸が得られた(1.93 g、58%)。

10

MS(EI) m/z :238(M^+)

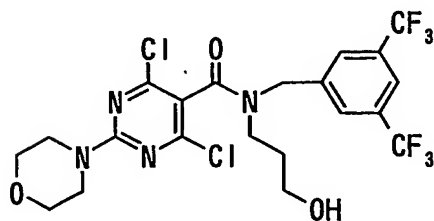
HRMS(EI): $C_6H_4Cl_2N_2O_2S$ として

計算値:237.9371

実測値:237.9383

15

<参考例5>



塩化チオニル(3mL)に4, 6-ジクロロ-2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-カルボン酸(参考例3の化合物;1.10g)及びN, N-ジメチルホルムアミド(3滴)を加えて2時間加熱還流した。反応液を減圧留去して黄色残渣が得られた。

20

3- (3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミノ)プロパノール(特開平9-26358
5に記載の方法により調整した; 1.25g) 及びトリエチルアミン(1.7mL)をテトラヒドロフ
ラン(40mL)に溶かし、上記黄色残渣のテトラヒドロフラン(4ml)溶液を氷冷下で加え
て、更に1時間攪拌後、室温で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して、水及
び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られ
た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)にて精製す
ると、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4, 6-ジクロロ-2-(モルホリ
ン-4-イル)ピリミジン-5-カルボン酸アミドが得られた(1.83g, 82%)。

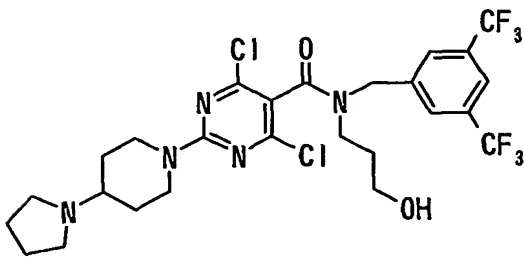
MS(FAB⁺)m/z: 561(M+H⁺)

10 HRMS(FAB⁺): C₂₁H₂₁Cl₂F₆N₄O₃として

計算値: 561.0895

実測値: 561.0897

<参考例6>



15

参考例3と同様の方法、続いて参考例5と同様の方法により、4, 6-ジクロロ-2-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ピリミジン(参考例2の化合物; 787mg)からN-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4, 6-ジクロロ-2-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ピリミジン-5-カルボン酸アミドが得られた(1.

20 30g, 79%)。

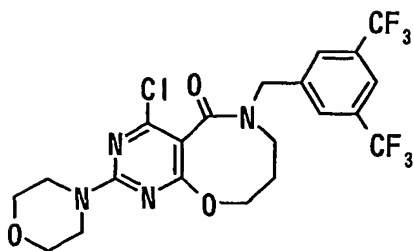
MS(FAB⁺)m/z: 628(M+H⁺)

HRMS(FAB⁺): C₂₆H₃₀Cl₂F₆N₅O₂として

計算値:628.1681

実測値:628.1658

<参考例7>



5 N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4,6-ジクロロ-2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-カルボン酸アミド(参考例5の化合物;1.77g)をテトラヒドロフラン(30mL)に溶解し、水素化ナトリウム(150mg、60%オイル懸濁)を加えて3時間加熱還流した。冷却後、水を加えた後、酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し

10 て無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)にて精製すると、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロロ-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(1.17g、71%)。

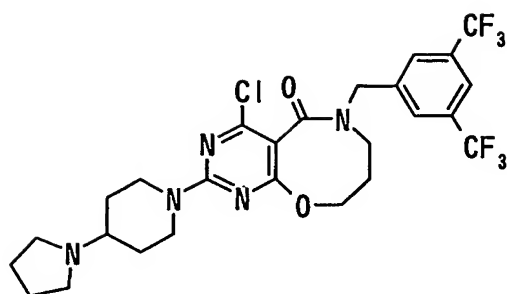
15 MS(EI)_{m/z}:524(M⁺)

HRMS(EI):C₂₁H₁₉ClF₆N₄O₃として

計算値:524.1050

実測値:524.1030

20 <参考例8>



参考例7と同様の方法により、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-4, 6-ジクロロ-2-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ピリミジン-5-カルボン酸アミド(参考例6の化合物; 1. 23g)から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロロ-6-オキソ-9-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(180mg、16%)。

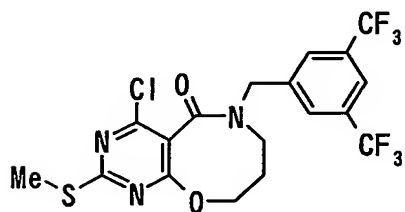
MS(EI)m/z:591(M⁺)

HRMS(EI):C₂₆H₂₈ClF₆N₅O₂として

10 計算値:591.1836

実測値:591.1826

<参考例9>



15 塩化チオニル(40mL)に4, 6-ジクロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボン酸(参考例4の化合物; 14. 0g)及びN, N-ジメチルホルムアミド(3滴)を加えて2時間加熱還流した。反応液を減圧留去して黄色残渣が得られた。

3-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミノ)プロパノール(18. 5g)及びトリエ

チルアミン(40mL)をテトラヒドロフラン(100mL)に溶かし、上記黄色残渣のテトラヒドロフラン(80ml)溶液を氷冷下で加えて、更に1時間攪拌後、室温で2時間攪拌した。

反応液を酢酸エチルで希釈して、水、1mol/L塩酸及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた褐色残渣をN, N-ジメチル

- 5 ホルムアミド(60mL)に溶解し、炭酸カリウム(24.3g)を加えて80°Cで1時間攪拌した。反応液を冷却して、酢酸エチルで希釈した後、水及び飽和食塩水で順次洗浄して無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)にて精製すると、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロロ-9-(メチルチオ)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒ
10 ドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(17.8g, 63%)。

MS(EI)_{m/z}:485(M⁺)

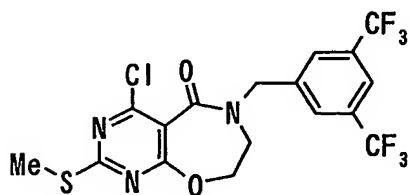
HRMS(EI):C₁₈H₁₄ClF₆N₃O₂Sとして

計算値:485.0399

実測値:485.0358

15

<参考例10>



- 参考例9と同様の方法により、4, 6-ジクロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボン酸(参考例4の化合物;5.00g)及び2-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル
20 アミノ)エタノール(特開平9-263585に記載の方法により調整した;6.30g)から、4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-クロロ-8-(メチルチオ)-5-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリミド[5,4-f][1, 4]オキサゼピンが得られた(5.15g, 52%)。

MS(EI)m/z:471(M⁺)

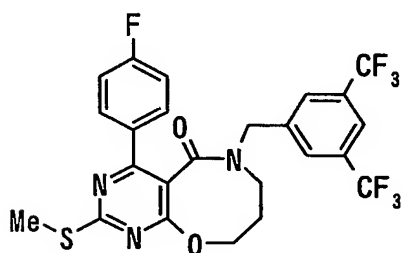
HRMS(EI):C₁₇H₁₂ClF₆N₃O₂S として

計算値:471.0243

実測値:471.0236

5

<参考例11>



5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロロ-9-(メチルチオ)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例

- 10 9の化合物;1.12g)に4-フルオロフェニルボロン酸(387mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(133mg)、トルエン(10ml)、1,4-ジオキサン(5ml)及び2mol/L炭酸ナトリウム水溶液(10ml)を加えてアルゴン気流下で6時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈して、2mol/L炭酸ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)にて精製すると、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(4-フルオロフェニル)-9-(メチルチオ)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(1.22g、97%)。

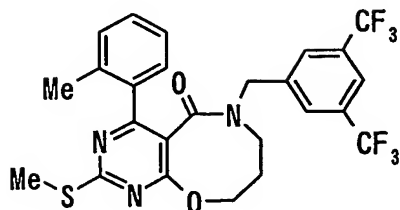
MS(EI)m/z:545(M⁺)

- 20 HRMS(EI):C₂₄H₁₈F₇N₃O₂S として

計算値:545.1008

実測値:545.1017

<参考例12>



参考例11と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロロ-9-(メチルチオ)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例9の化合物;4.86g)及び2-メチルフェニルボロン酸(1.64g)から、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-9-(メチルチオ)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(5.12g、95%)。

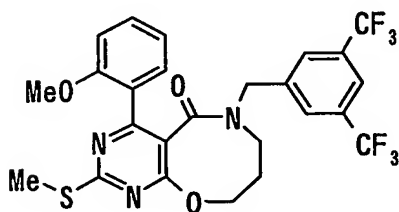
10 MS(EI) m/z :541(M^+)

HRMS(EI): $C_{25}H_{21}F_6N_3O_2S$ として

計算値:541.1259

実測値:541.1241

15 <参考例13>



参考例11と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロロ-9-(メチルチオ)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例9の化合物;1.95g)及び2-メトキシフェニルボロン

酸(730mg)から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メトキシフェニル)-9-(メチルチオ)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(1.96g, 88%)。

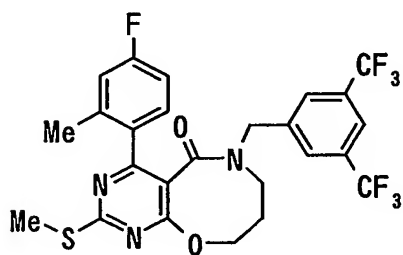
MS(EI) m/z :557(M^+)

5 HRMS(EI): $C_{25}H_{21}F_6N_3O_3S$ として

計算値:557.1208

実測値:557.1216

<参考例14>



10

参考例11と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロロ-9-(メチルチオ)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例9の化合物;1.22g)及び4-フルオロ-2-メチルフェニルボロン酸(464mg)から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-9-(メチルチオ)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(1.35g, 96%)。

15

MS(EI) m/z :559(M^+)

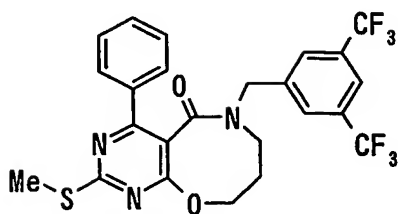
HRMS(EI): $C_{25}H_{20}F_7N_3O_2S$ として

計算値:559.1164

20

実測値:559.1176

<参考例15>



参考例11と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロロ-9-(メチルチオ)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例9の化合物;2.43g)及びフェニルボロン酸(732mg)から、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-フェニル-9-(メチルチオ)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(2.28g、86%)。

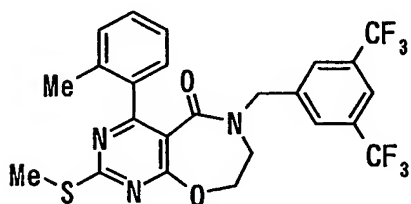
MS(EI)m/z:527(M⁺)

HRMS(EI):C₂₄H₁₉F₆N₃O₂Sとして

10 計算値:527.1102

実測値:527.1130

<参考例16>



15 参考例11と同様の方法により、4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-クロロ-8-(メチルチオ)-5-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリミド[5,4-f][1,4]オキサゼピン(参考例10の化合物;2.36g)及び2-メチルフェニルボロン酸(816mg)から、4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(2-メチルフェニル)-8-(メチルチオ)-5-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリミド[5,4-f][1,4]オキ

サゼピンが得られた(2.13g、81%)。

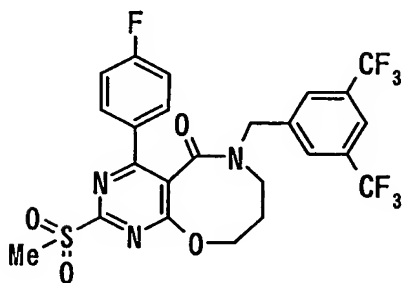
MS(EI)m/z:527(M⁺)

HRMS(EI):C₂₄H₁₉F₆N₃O₂S として

計算値:527.1102

5 実測値:527.1130

<参考例17>



5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(4-フルオロフェニル)-9-(メチルチオ)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例11の化合物;1.15g)をテトラヒドロフラン(6mL)に溶解して、氷冷しながら3-クロロ過安息香酸(1.09g)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄後、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)にて精製すると、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(4-フルオロフェニル)-9-(メチルスルホニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(990mg、81%)。

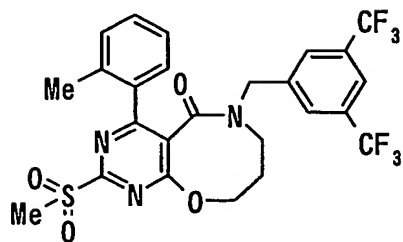
MS(EI)m/z:577(M⁺)

HRMS(EI):C₂₄H₁₈F₇N₃O₄S として

20 計算値:577.0906

実測値:577.0898

<参考例18>



参考例17と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-9-(メチルチオ)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例12の化合物;4.50g)から、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-9-(メチルスルホニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(4.98g、100%)。

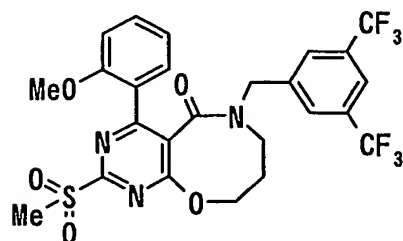
10 MS(EI)m/z:573(M⁺)

HRMS(EI):C₂₅H₂₁F₆N₃O₄Sとして

計算値:573.1157

実測値:573.1144

15 <参考例19>



参考例17と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メトキシフェニル)-9-(メチルチオ)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例13の化合物;1.80g)から、5-[3,

5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メトキシフェニル)-9-(メチルスルホニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(1.75g、85%)。

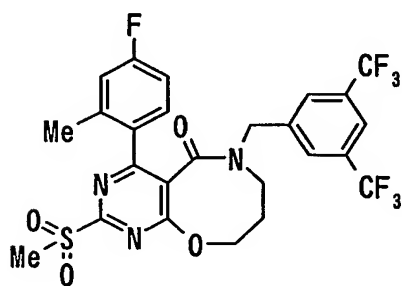
MS(EI)m/z:589(M⁺)

5 HRMS(EI):C₂₅H₂₁F₆N₃O₅S として

計算値:589.1106

実測値:589.1082

<参考例20>



参考例17と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-9-(メチルチオ)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例14の化合物;1.22g)から、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(4-フルオロ-2-メチル

15 フェニル)-9-(メチルスルホニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(1.29g、100%)。

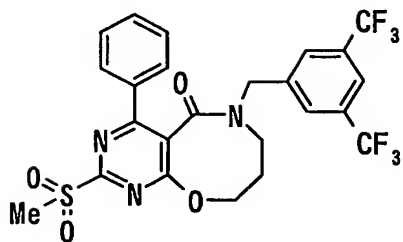
MS(EI)m/z:591(M⁺)

HRMS(EI):C₂₅H₂₀F₇N₃O₄S として

計算値:591.1063

20 実測値:591.1063

<参考例21>



参考例17と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルチオ)-6-オキソ-7-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例15の化合物; 2.15g)から、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-6-オキソ-7-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(1.77g, 78%)。

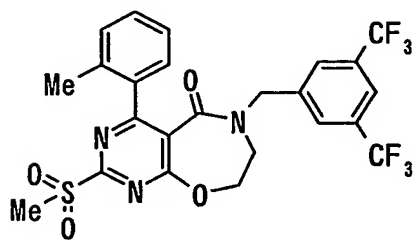
MS(EI)m/z:559(M⁺)

10 HRMS(EI):C₂₄H₁₉F₆N₃O₄S として

計算値:559.1000

実測値:559.0974

<参考例22>



参考例17と同様の方法により、4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(メチルフェニル)-8-(メチルチオ)-5-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリミド[5,4-f][1,4]オキサゼピン(参考例16の化合物; 1.95g)から、4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(2-メチルフェニル)-8-(メチルスルホニル)-5-オ

キソー2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリミド[5,4-f][1, 4]オキサゼピンが得られた(1. 73g、84%)。

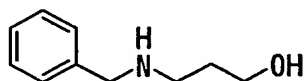
MS(EI) m/z :559(M^+)

HRMS(EI): $C_{24}H_{19}F_6N_3O_4S$ として

5 計算値:559.1000

実測値:559.1016

<参考例23>

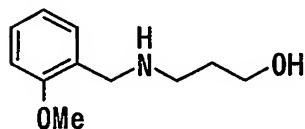


- 10 3-アミノ-1-プロパノール(150g)をテトラヒドロフラン(200mL)に溶解し、ベンジルアミン(23. 8g)を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去すると、3-(ベンジルアミノ)-1-プロパノールが得られた(20. 1g、61%)。

MS(EI) m/z :165 (M^+)

15

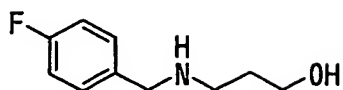
<参考例24>



- 実施例23と同様の方法により、3-アミノ-1-プロパノール(27. 0g)及び2-メトキシベンジルクロリド(5. 00g)から、3-(2-メトキシベンジルアミノ)-1-プロパノール
- 20 が得られた(3. 48g、50%)。

MS(EI) m/z :195 (M^+)

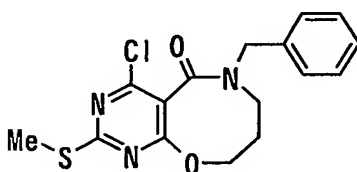
<参考例25>



実施例23と同様の方法により、3-アミノ-1-プロパノール(52.0g)及び4-フル
 オロベンジルクロリド(10.0g)から、3-(4-フルオロベンジルアミノ)-1-プロパノ-
 5 ルが得られた(8.10g、64%)。

MS(EI) m/z : 183 (M^+)

<参考例26>



10 参考例9と同様の方法により、4,6-ジクロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カル
 ボン酸(参考例4の化合物;600mg)及び3-(ベンジルアミノ)プロパノール(参考例23
 の化合物;500mg)から、5-ベンジル-7-クロロ-9-(メチルチオ)-6-オキソ-
 2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(274
 mg、31%)。

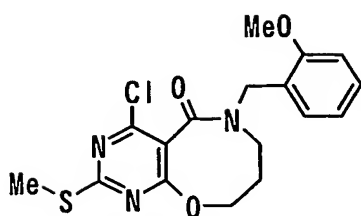
15 MS(EI) m/z : 349 (M^+)

HRMS(EI): $C_{16}H_{16}ClN_3O_2S$ として

計算値: 349.0652

実測値: 349.0636

20 <参考例27>



参考例9と同様の方法により、4, 6-ジクロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カル
ボン酸(参考例4の化合物; 600mg)及び3-(2-メトキシベンジルアミノ)プロパノール
(参考例24の化合物; 589mg)から、7-クロロ-5-(2-メトキシベンジル)-9-(メ
5 チルチオ)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキ
サゾシンが得られた(213mg、22%)。

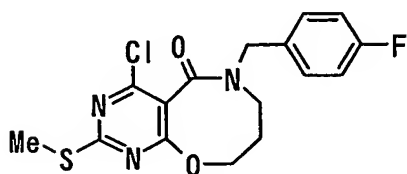
MS (EI) m/z : 379 (M^+)

HRMS (EI): $C_{17}H_{18}ClN_3O_3S$ として

計算値: 379.0757

10 実測値: 379.0779

<参考例28>



参考例9と同様の方法により、4, 6-ジクロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カル
15 ボン酸(参考例4の化合物; 600mg)及び3-(4-フルオロベンジルアミノ)プロパノール
(参考例25の化合物; 554mg)から、7-クロロ-5-(4-フルオロベンジル)-9-
(メチルチオ)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]
オキサゾシンが得られた(284mg、31%)。

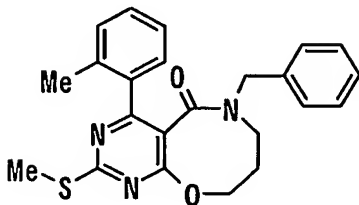
MS (EI) m/z : 367 (M^+)

20 HRMS (EI): $C_{16}H_{15}ClFN_3O_2S$ として

計算値:367.0558

実測値:367.0541

＜参考例29＞



参考例11と同様の方法により、5-ベンジル-7-クロロ-9-(メチルチオ)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例26の化合物; 245mg)及び2-メチルフェニルボロン酸(115mg)から、5-ベンジル-7-(2-メチルフェニル)-9-(メチルチオ)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(230mg, 81%)。

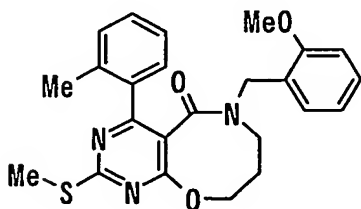
MS (FAB⁺) *m/z*: 406 (M+H⁺)

HRMS (FAB⁺) : C₂₃H₂₄N₃O₂S として

計算値: 406.1589

実測値:406.1599

＜参考例30＞



参考例11と同様の方法により、7-クロロ-5-(2-メキシベンジル)-9-(メチルチオ)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾ

シン(参考例27の化合物;197mg)及び2-メチルフェニルボロン酸(85.0mg)から、5-(2-メトキシベンジル)-7-(2-メチルフェニル)-9-(メチルチオ)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(212mg、94%)。

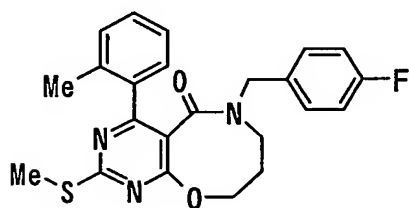
5 MS (FAB⁺) m/z : 436 (M+H⁺)

HRMS (FAB⁺): C₂₄H₂₆N₃O₃S として

計算値: 436.1695

実測値: 436.1694

10 <参考例31>



参考例11と同様の方法により、7-クロロ-5-(4-フルオロベンジル)-9-(メチルチオ)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例28の化合物;231mg)及び2-メチルフェニルボロン酸(103mg)から、5-(4-フルオロベンジル)-7-(2-メチルフェニル)-9-(メチルチオ)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(257mg、97%)。

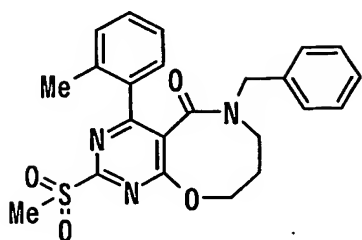
MS (FAB⁺) m/z : 424 (M+H⁺)

HRMS (FAB⁺): C₂₃H₂₃FN₃O₂S として

20 計算値: 424.1495

実測値: 424.1504

<参考例32>



参考例17と同様の方法により、5-ベンジル-7-(2-メチルフェニル)-9-(メチルチオ)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例29の化合物;215mg)から、5-ベンジル-7-(2-メチルフェニル)-9-(メチルスルホニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(210mg、91%)。

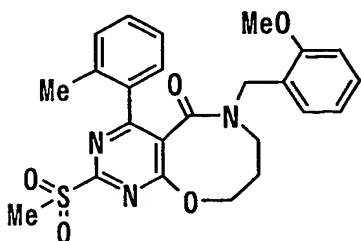
MS (FAB⁺) m/z : 438 (M+H⁺)

HRMS (FAB⁺): C₂₃H₂₄N₃O₄S として

10 計算値: 438.1488

実測値: 438.1461

<参考例33>



15 参考例17と同様の方法により、5-(2-メトキシベンジル)-7-(2-メチルフェニル)-9-(メチルチオ)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例30の化合物;202mg)から、5-(2-メトキシベンジル)-7-(2-メチルフェニル)-9-(メチルスルホニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(188mg、87%)。

MS (FAB⁺) m/z : 468 (M+H⁺)

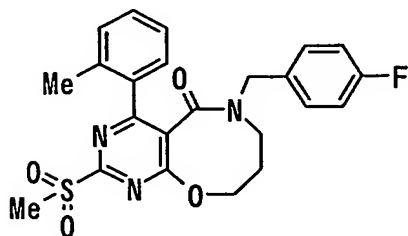
HRMS (FAB⁺): C₂₄H₂₆N₃O₅S として

計算値: 468.1593

実測値: 468.1583

5

<参考例34>



参考例17と同様の方法により、5-(4-フルオロベンジル)-7-(2-メチルフェニル)-9-(メチルチオ)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-
 10 b][1,5]オキサゾシン(参考例31の化合物; 230mg)から、5-(4-フルオロベンジル)-7-(2-メチルフェニル)-9-(メチルスルホニル)-6-オキソ-2,3,4,5-
 テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(225mg、91%)。

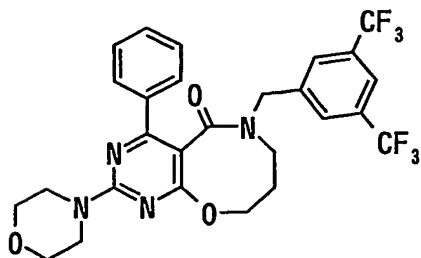
MS (FAB⁺) m/z : 456 (M+H⁺)

HRMS (FAB⁺): C₂₃H₂₃FN₃O₄S として

15 計算値: 456.1393

実測値: 456.1413

<実施例1>



5-〔3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル〕-7-クロロ-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例7の化合物; 78. 8mg)にフェニルボロン酸(27. 4mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(8. 8mg)、トルエン(1ml)、1, 4-ジオキサン(0. 5ml)及び
 5 2mol/L炭酸ナトリウム水溶液(1ml)を加えてアルゴン気流下で3時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈して、2mol/L炭酸ナトリウム水溶液で洗浄して、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1)にて精製すると、黄色アモルファスの5-〔3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル〕-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-7-フェ
 10 ニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(80. 9mg, 95%)。

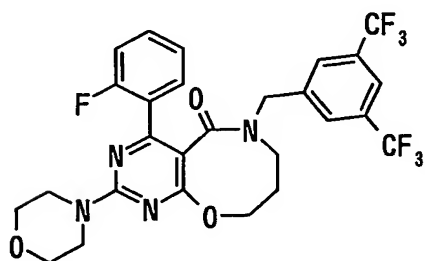
MS(EI)m/z:566(M⁺)

HRMS(EI):C₂₇H₂₄F₆N₄O₃として

計算値:566.1753

15 実測値:566.1760

<実施例2>



実施例1と同様の方法により、5-〔3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル〕-7-クロ
 20 ロ-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミ
 ド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例7の化合物; 78. 8mg)及び2-フルオロフェ
 ニルボロン酸(31. 5mg)から、5-〔3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル〕-7-

(2-フルオロフェニル)-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(75. 6mg、86%)。

MS(EI)m/z:584(M⁺)

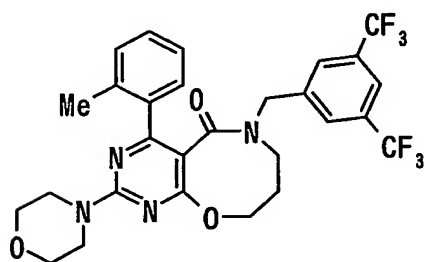
HRMS(EI):C₂₇H₂₃F₇N₄O₃として

5 計算値:584.1658

実測値:584.1650

¹H-NMR(400Mz, CDCl₃)ppm:2.00-2.09(2H, m), 3.29-3.38(1H, m), 3.71-3.78(4H, m),
3.81-3.92(5H, m), 3.99(1H, d, J=15.1Hz), 4.32-4.45(2H, m), 5.36(1H, d, J=15.1Hz),
6.92-6.98(1H, m), 7.16-7.22(1H, m), 7.31-7.37(1H, m), 7.44-7.50(1H, m), 7.73(2H,
10 s), 7.82(1H, s)

<実施例3>



実施例1と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロロ-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミ
15 ド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例7の化合物;78. 8mg)及び2-メチルフェニル
ボロン酸(30. 6mg)から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-
メチルフェニル)-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒド
ロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(74. 4mg、85%)。

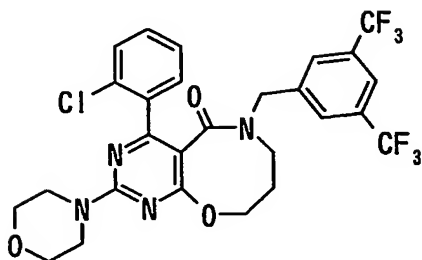
20 MS(EI)m/z:580(M⁺)

HRMS(EI):C₂₈H₂₆F₆N₄O₃として

計算値:580.1909

実測値:580.1948

<実施例4>



- 5 実施例1と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロロ-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例7の化合物;78.8mg)及び2-クロロフェニルボロン酸(28.1mg)から、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-クロロフェニル)-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6
- 10 H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(79.0mg、88%)。

MS(EI) m/z :600(M^+)

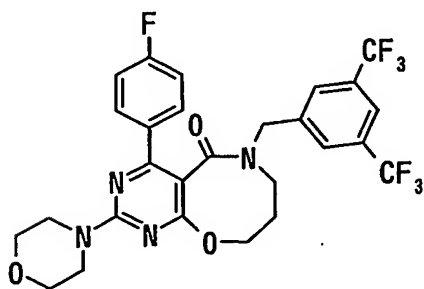
HRMS(EI): $C_{27}H_{23}ClF_6N_4O_3$ として

計算値:600.1363

実測値:600.1375

15

<実施例5>



実施例1と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロ

5 ロロー9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミ
 ド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例7の化合物;78.8mg)及び4-フルオロフェ
 ニルボロン酸(25.2mg)から、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-
 (4-フルオロフェニル)-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2,3,4,5-テト
 ラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(61.5mg、70%)。

MS(EI)m/z:584(M⁺)

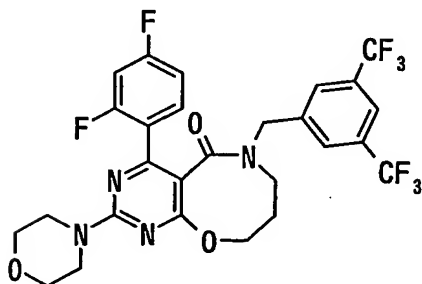
HRMS(EI):C₂₇H₂₃F₇N₄O₃として

計算値:584.1658

実測値:584.1659

10

<実施例6>



15 実施例1と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロ
 ロー9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミ
 ド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例7の化合物;78.8mg)及び2,4-ジフルオロ
 フェニルボロン酸(28.4mg)から、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-
 (2,4-ジフルオロフェニル)-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2,3,4,
 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(77.8mg、8
 6%)。

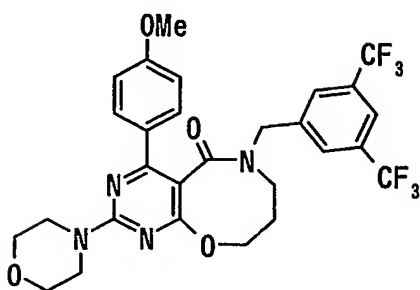
20 MS(EI)m/z:602(M⁺)

HRMS(EI):C₂₇H₂₂F₈N₄O₃として

計算値:602.1564

実測値:602.1589

<実施例7>



実施例1と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロロ-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例7の化合物;78.8mg)及び4-メトキシフェニルボロン酸(27.4mg)から、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(4-メトキシフェニル)-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(72.0mg、80%)。

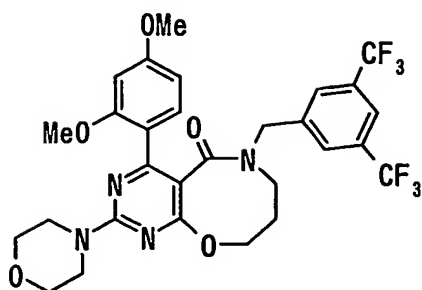
MS(EI) m/z :596(M^+)

HRMS(EI): $C_{28}H_{26}F_6N_4O_4$ として

計算値:596.1858

実測値:596.1871

<実施例8>



実施例1と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロロ-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例7の化合物; 78. 8mg)及び2, 4-ジメトキシフェニルボロン酸(32. 8mg)から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2, 4-ジメトキシフェニル)-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(73. 8mg、79%)。

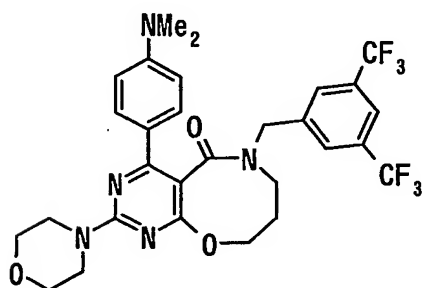
MS(EI)m/z: 626(M⁺)

10 HRMS(EI): C₂₉H₂₈F₆N₄O₅として

計算値: 626.1964

実測値: 626.1951

<実施例9>



15

実施例1と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロロ-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミ

ド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例7の化合物;78. 8mg)及び4-(ジメチルアミノ)フェニルボロン酸(29. 7mg)から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(56. 0 mg, 61%)。

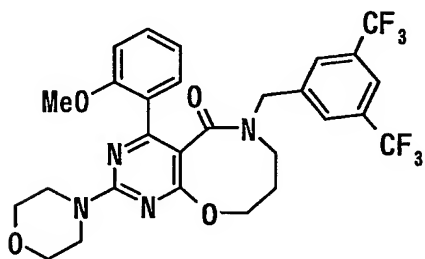
MS(EI)m/z:609(M⁺)

HRMS(EI):C₂₉H₂₉F₆N₅O₃として

計算値:609.2175

実測値:609.2153

<実施例10>



実施例1と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロロ-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例7の化合物;78. 8mg)及び2-メトキシフェニルボロン酸(27. 4mg)から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メトキシフェニル)-9-(モルホリン-4-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(77. 5mg, 87%)。

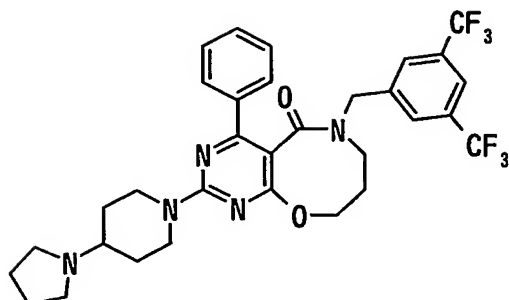
MS(EI)m/z:596(M⁺)

HRMS(EI):C₂₈H₂₆F₆N₄O₄として

計算値:596.1858

実測値:596.1843

<実施例11>



実施例1と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロロ-6-オキソ-9-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例8の化合物; 80. 0 mg) 及びフェニルボロン酸(20. 0mg)から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-オキソ-7-フェニル-9-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた
(51. 8mg、61%)。

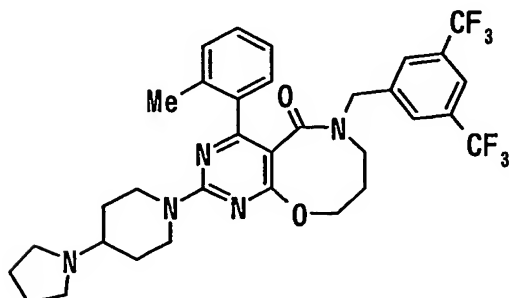
MS(EI)m/z:633(M⁺)

HRMS(EI):C₃₂H₃₃F₆N₅O₂として

計算値:633.2538

実測値:633.2507

<実施例12>



実施例1と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-クロロ-6-オキソ-9-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例8の化合物; 80.0 mg)及び2-メチルフェニルボロン酸(22.0mg)から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-9-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(45.0mg, 51%)。

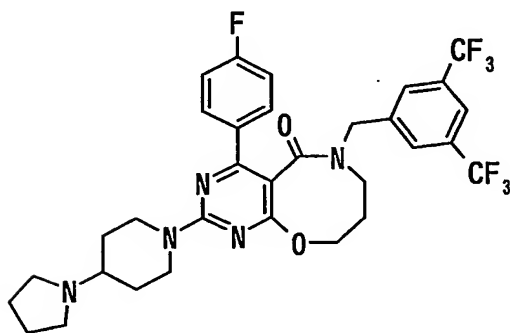
MS(EI)m/z:647(M⁺)

HRMS(EI):C₃₃H₃₅F₆N₅O₂として

10 計算値:647.2695

実測値:647.2707

<実施例13>



15 5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(4-フルオロフェニル)-9-(メチルスルホニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例17の化合物; 914mg)に、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン(268mg)、ジイソプロピルエチルアミン(0.6mL)及び1, 4-ジオキサン(10mL)を加えて5時間加熱還流した。反応液を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルで希釈

20 して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウ

ム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝5：1）にて精製すると、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-9-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(631mg、61%)。

MS(EI)m/z:651(M⁺)

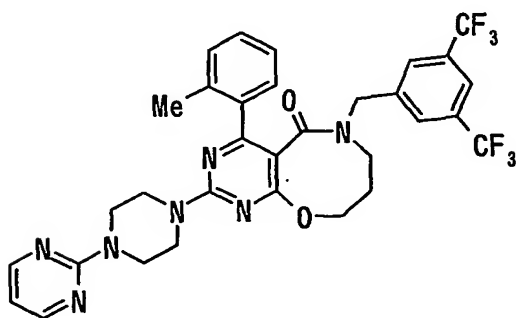
HRMS(EI):C₃₂H₃₂F₇N₅O₂として

計算値:651.2444

実測値:651.2398

¹H-NMR(400Mz, CDCl₃)ppm:1.46-1.87(6H, m), 1.92-2.17(4H, m), 2.24-2.36(1H, m), 2.56-2.69(4H, m), 2.99(2H, dd, J=13.2and13.2Hz), 3.39-3.48(1H, m), 3.90-3.99(1H, m), 4.05(1H, d, J=15.1Hz), 4.31-4.38(2H, m), 4.67-4.81(2H, m), 5.33(1H, d, J=15.1Hz), 6.90-6.98(2H, m), 7.39-7.45(2H, m), 7.76(2H, s), 7.86(1H, s)

<実施例14>



実施例13と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例18の化合物;86. 0mg)及び1-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン2塩酸塩(43. 0mg)から、5-[3, 5-ビス(トリフル

オロメチル)ベンジル]ー7ー(2-メチルフェニル)ー6-オキソ-9-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ー2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(56. 2mg、57%)。

MS(EI)m/z:657(M⁺)

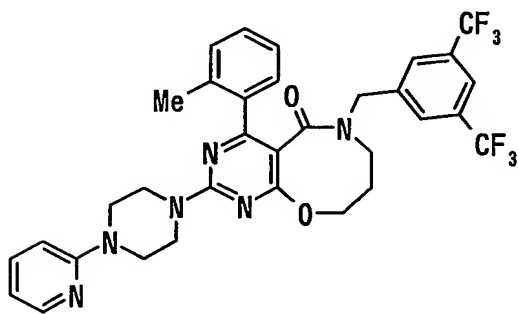
5 HRMS(EI):C₃₂H₂₉F₆N₇O₂として

計算値:657.2287

実測値:657.2283

¹H-NMR(400Mz, CDCl₃)ppm:1.93-2.03(1H, m), 2.09-2.21(1H, m), 2.27(3H, s),
3.29(1H, dd, J=15.1and4.4Hz), 3.79-4.00(10H, m), 4.31-4.44(2H, m), 5.33(1H, d,
10 J=15.1Hz), 6.52(1H, t, J=4.6Hz), 6.95-7.03(1H, m), 7.03-7.09(1H,
m), 7.21-7.26(2H, m), 7.57(2H, s), 7.80(1H, s), 8.33(2H, d, J=4.6Hz)

<実施例15>



15 実施例13と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]ー9-
(メチルスルホニル)ー7ー(2-メチルフェニル)ー6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ
ー6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例18の化合物;86. 0mg)及び1
ー(ピリジン-2-イル)ピペラジン(30. 0mg)から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチ
ル)ベンジル]ー7ー(2-メチルフェニル)ー6-オキソ-9-[4-(ピリジン-2-イル)
20 ピペラジン-1-イル]ー2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキ
サゾシンが得られた(77. 1mg、78%)。

MS(EI)m/z:656(M⁺)

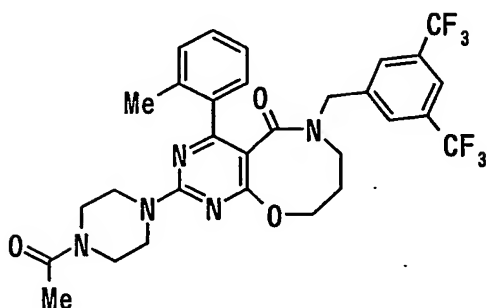
HRMS(EI):C₃₃H₃₀F₆N₆O₂として

計算値:656.2334

実測値:656.2310

5

<実施例16>



実施例13と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例18の化合物;86.0mg)及び1-アセチルピペラジン(23.1mg)から、9-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(60.7mg、65%)。

MS(EI)m/z:621(M⁺)

HRMS(EI):C₃₀H₂₉F₆N₅O₃として

計算値:621.2175

実測値:621.2192

¹H-NMR(400Mz, CDCl₃)ppm:1.92-2.04(1H, m), 2.10-2.20(1H, m), 2.13(3H, s),

2.25(3H, s), 3.30(1H, dd, J=15.1and4.4Hz), 3.50(2H, dd, J=4.4and4.4Hz),

3.63-3.70(2H, m), 3.76-3.95(6H, m), 4.30-4.43(2H, m), 5.32(1H, d, J=15.1Hz),

6.95(1H, brd, J=7.3Hz), 7.05(1H, brdd, J=7.3and7.3Hz), 7.20–7.25(2H, m), 7.57(2H, s), 7.81(1H, s)

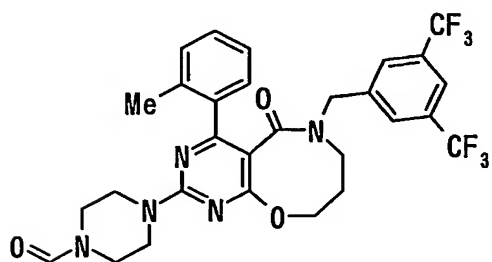
融点:160.5–163.5°C

元素分析値:C₃₀H₂₉F₆N₅O₃として

5 計算値:C, 57.97; H, 4.70; N, 11.27

実測値:C, 57.90; H, 4.70; N, 11.33.

<実施例17>



10

実施例13と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例18の化合物;86. 0mg)及び1-ホルミルピペラジン(20. 6mg)から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]

15

-9-(4-ホルミルピペラジン-1-イル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(8. 0mg、9%)。

MS(EI)m/z:607(M⁺)

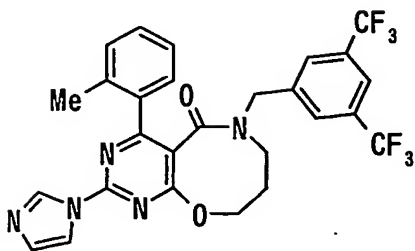
HRMS(EI):C₂₉H₂₇F₆N₅O₃として

20

計算値:607.2018

実測値:607.1995

<実施例18>



実施例13と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) ベンジル] - 9 -
 (メチルスルホニル) - 7 - (2-メチルフェニル) - 6-オキソ - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ
 5 - 6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例18の化合物; 86. 0mg) 及びイミ
 ダゾールナトリウム塩(16. 5mg) から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) ベンジル]
 - 9 - (イミダゾール - 1-イル) - 7 - (2-メチルフェニル) - 6-オキソ - 2, 3, 4, 5
 - テトラヒドロ - 6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(53. 8mg、6
 4%)。

10 MS(EI)m/z: 561(M⁺)

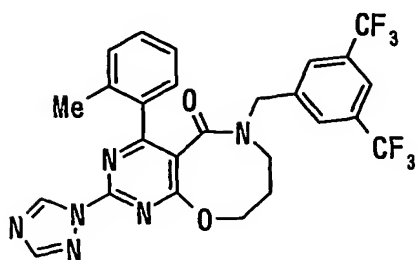
HRMS(EI): C₂₇H₂₁F₆N₅O₂ として

計算値: 561.1599

実測値: 561.1597

¹H-NMR(400Mz, CDCl₃)ppm: 2.01-2.12(1H, m), 2.21-2.32(4H, m), 3.41(1H, dd,
 15 J=15.6and4.9Hz), 3.74-3.85(1H, m), 3.91(1H, d, J=14.6Hz), 4.45-4.57(2H,
 m), 5.32(1H, d, J=14.6Hz), 6.94(1H, d, J=7.8Hz), 7.07(1H, dd, J=7.8and7.8Hz),
 7.14(1H, d, J=1.0Hz), 7.27-7.33(2H, m), 7.59(2H, s), 7.84(1H, s),
 7.86(1H, d, J=1.0Hz), 8.58(1H, s)

20 <実施例19>



実施例13と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例18の化合物; 86. 0mg)及び1, 2, 4-テトラゾールナトリウム塩(16. 5mg)から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-9-(1, 2, 4-テトラゾール-1-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(61. 8mg、73%)。

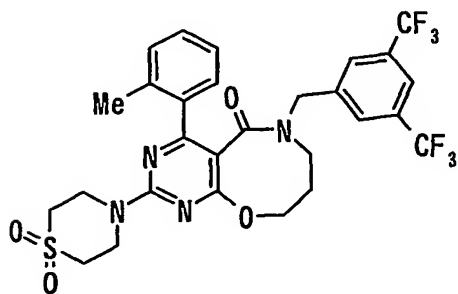
MS(EI)_{m/z}:562(M⁺)

10 HRMS(EI):C₂₆H₂₀F₆N₆O₂として

計算値:562.1552

実測値:562.1569

<実施例20>



実施例13と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例18の化合物; 86. 0mg)及び1,

1-ジオキソチオモルホリン(24.5mg)から、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(12.5mg、13%)。

5 MS(EI)m/z:628(M⁺)

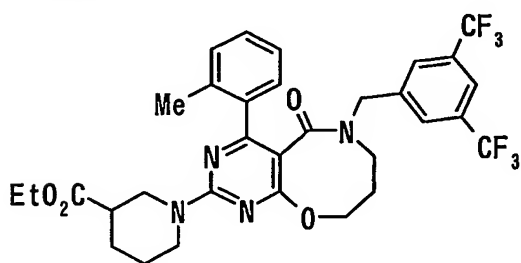
HRMS(EI):C₂₈H₂₆F₆N₄O₄Sとして

計算値:628.1579

実測値:628.1523

¹H-NMR(400Mz, CDCl₃)ppm:1.94-2.05(1H, m), 2.11-2.21(1H, m), 2.23(3H, s),
 10 3.00-3.09(4H, m), 3.29-3.37(1H, m), 3.75-3.83(1H, m), 3.86(1H, d, J=14.6Hz),
 4.33-4.44(6H, m), 5.31(1H, d, J=14.6Hz), 6.93(1H, d, J=6.8Hz), 7.06(1H, dd,
 J=6.8and6.8Hz), 7.21-7.30(2H, m), 7.57(2H, s), 7.81(1H, s)

<実施例21>



15

実施例13と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例18の化合物;86.0mg)及び3-(エトキシカルボニル)ピペリジン(28.3mg)から、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-[3-(エトキシカルボニル)ピペリジン-1-イル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オ

キサゾシンが得られた(61.8mg、63%)。

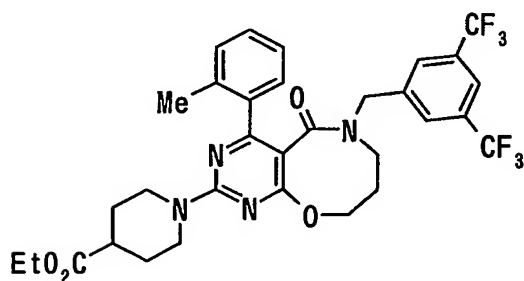
MS(EI)m/z:650(M⁺)

HRMS(EI):C₃₂H₃₂F₆N₄O₄として

計算値:650.2328

5 実測値:650.2351

<実施例22>



実施例13と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-
 10 (メチルスルホニル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ
 -6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例18の化合物;86.0mg)及び4
 -(エトキシカルボニル)ピペリジン(28.3mg)から、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチ
 ル)ベンジル]-9-[4-(エトキシカルボニル)ピペリジン-1-イル]-7-(2-メチ
 ルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オ
 15キサゾシンが得られた(64.6mg、68%)。

MS(EI)m/z:650(M⁺)

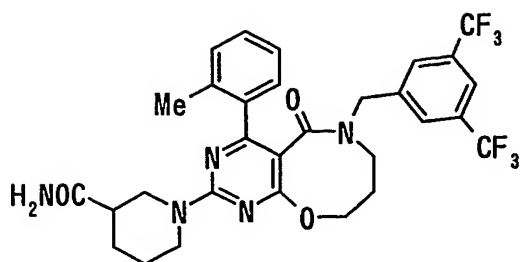
HRMS(EI):C₃₂H₃₂F₆N₄O₄として

計算値:650.2328

実測値:650.2351

20

<実施例23>



実施例13と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例18の化合物; 86. 0mg) 及び3-カルバモイルピペリジン(23. 1mg) から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(3-カルバモイルピペリジン-1-イル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(74. 0mg, 79%)。

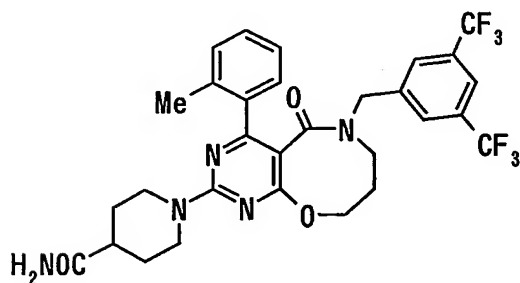
MS(EI)m/z: 621(M⁺)

10 HRMS(EI): C₃₀H₂₉F₆N₅O₃ として

計算値: 621.2175

実測値: 621.2139

<実施例24>



実施例13と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例18の化合物; 86. 0mg) 及び4

ーカルバモイルピペリジン(23. 1mg)から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(4-カルバモイルピペリジン-1-イル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(70. 0mg、75%)。

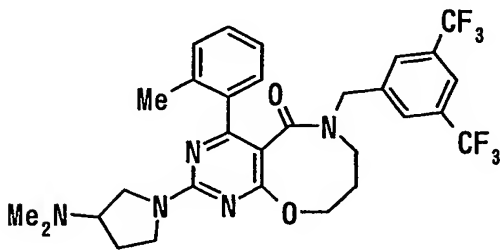
5 MS(EI)m/z:621(M⁺)

HRMS(EI):C₃₀H₂₉F₆N₅O₃として

計算値:621.2175

実測値:621.2142

10 <実施例25>



実施例13と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例18の化合物;86. 0mg)及び3-
 15 -(ジメチルアミノ)ピロリジン(20. 6mg)から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(54. 7mg、60%)。

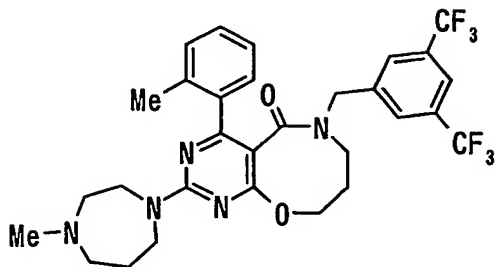
MS(EI)m/z:607(M⁺)

20 HRMS(EI):C₃₀H₃₁F₆N₅O₂として

計算値:607.2382

実測値:607.2368

<実施例26>



実施例13と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-
 5 (メチルスルホニル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ
 -6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例18の化合物;86.0mg)及び1
 -メチルホモピペラジン(20.6mg)から、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジ
 ル]-9-(4-メチルホモピペラジン-1-イル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキ
 ソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた
 10 (55.5mg、61%)。

MS(EI)_{m/z}:607(M⁺)

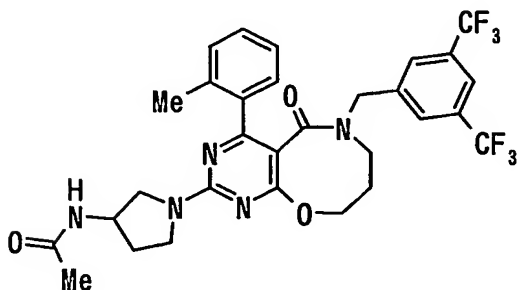
HRMS(EI):C₃₀H₃₁F₆N₅O₂として

計算値:607.2382

実測値:607.2362

15

<実施例27>



実施例13と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例18の化合物; 86. 0mg) 及び3-(アセチルアミノ)ピロリジン(23. 1mg) から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-[3-(アセチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(65. 0mg、70%)。

MS(EI)_{m/z}: 621(M⁺)

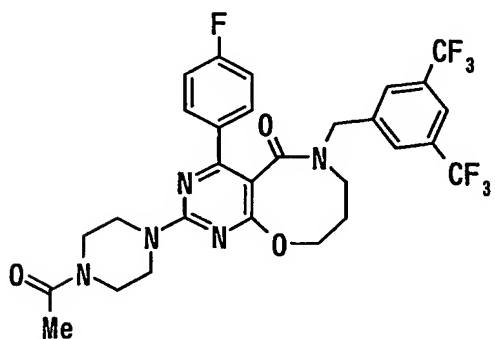
HRMS(EI): C₃₀H₂₉F₆N₅O₃ として

10 計算値: 621.2175

実測値: 621.2173

¹H-NMR(400Mz, CDCl₃)ppm: 1.90-2.03(5H, m), 2.07-2.19(1H, m), 2.19-2.32(4H, m), 3.28(1H, dd, J=15.1and4.9Hz), 3.49(1H, dd, J=11.7and4.4Hz), 3.69(2H, dd, J=6.8and6.8Hz), 3.74-3.91(3H, m), 4.29-4.42(2H, m), 4.52-4.62(1H, m), 5.32(1H, d, J=14.6Hz), 5.63(1H, brs), 6.91-6.98(1H, m), 7.01-7.08(1H, m), 7.18-7.26(2H, m), 7.57(2H, s), 7.80(1H, s)

<実施例28>



20 実施例13と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-

(4-フルオロフェニル)-9-(メチルスルホニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例17の化合物; 86. 6mg) 及び 1-アセチルピペラジン(48. 1mg) から、9-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(68. 2mg, 73%)。

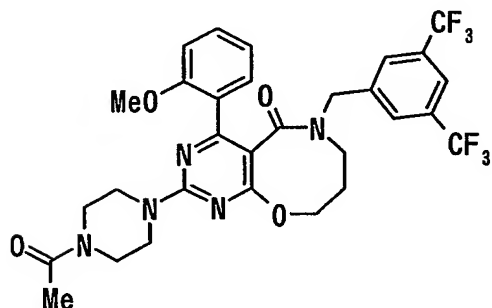
MS(EI)_{m/z}: 625(M⁺)

HRMS(EI): C₂₉H₂₆F₇N₅O₃ として

計算値: 625.1924

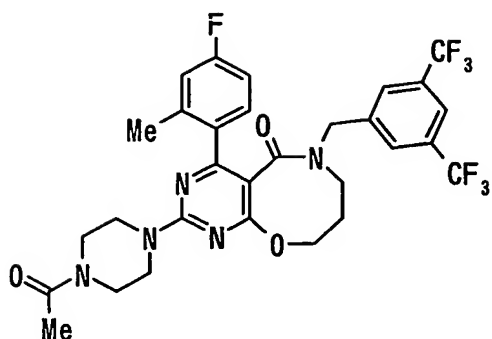
10 実測値: 625.1972

<実施例29>



実施例13と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-メトキシフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例19の化合物; 88. 5mg) 及び 1-アセチルピペラジン(48. 1mg) から、9-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メトキシフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(86. 2mg, 90%)。

MS(EI)_{m/z}: 637(M⁺)



実施例13と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-9-(メチルスルホニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例20の化合物; 88. 8mg) 及び1-アセチルピペラジン(23. 1mg)から、9-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(47. 4mg、49%)。

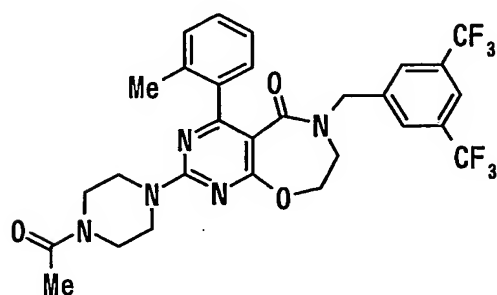
MS(EI)m/z:639(M⁺)

10 HRMS(EI):C₃₀H₂₈F₇N₅O₃として

計算値:639.2080

実測値:639.2078

<実施例32>



15

実施例13と同様の方法により、4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(2-メチルフェニル)-8-(メチルスルホニル)-5-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ
 5 ピリミド[5,4-f][1, 4]オキサゼピン(参考例22の化合物; 84. 0mg)及び1-アセチ
 ルピペラジン(23. 1mg)から、8-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-4-[3, 5-
 ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(2-メチルフェニル)-5-オキソ-2, 3, 4,
 5-テトラヒドロピリミド[5,4-f][1, 4]オキサゼピンが得られた(62. 2mg, 68%)。

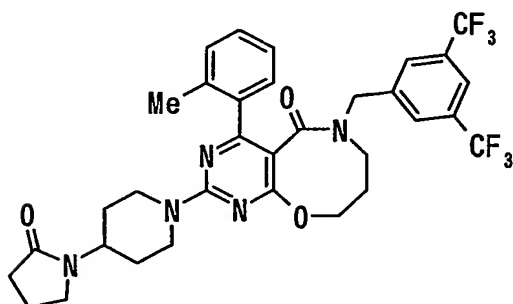
MS(EI)m/z: 607(M⁺)

HRMS(EI): C₂₉H₂₇F₆N₅O₃として

計算値: 607.2018

10 実測値: 607.2026

<実施例33>



実施例13と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-
 15 (2-メチルフェニル)-9-(メチルスルホニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ
 -6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例18の化合物; 86. 1mg)及び4-
 -(2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン(30. 3mg)から、5-[3, 5-ビス(トリフ
 ルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-9-[4-(2-オキ
 ソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミ
 20 ド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(80. 8mg, 81%)。

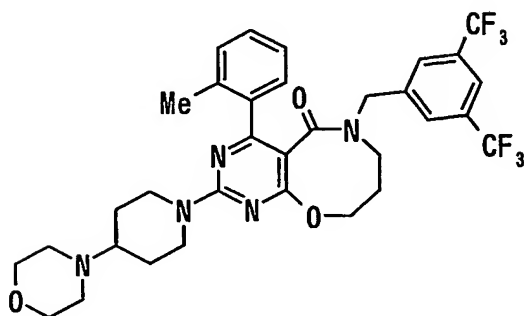
MS(EI)m/z: 661(M⁺)

HRMS(EI): $C_{33}H_{33}F_6N_5O_3$ として

計算値:661.2488

実測値:661.2512

5 <実施例34>



実施例13と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-9-(メチルスルホニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例18の化合物;86.1mg)及び4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン(30.6mg)から、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-9-[4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(72.6mg、73%)。

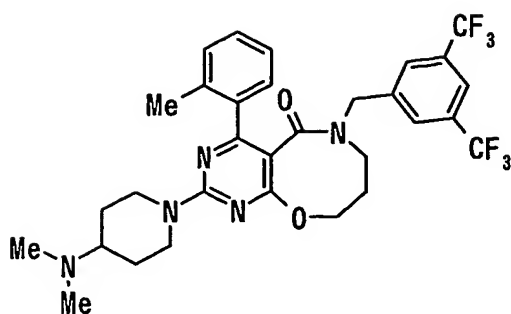
MS(EI)m/z:663(M^+)

15 HRMS(EI): $C_{33}H_{35}F_6N_5O_3$ として

計算値:663.2644

実測値:663.2654

<実施例35>



実施例13と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-9-(メチルスルホニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例18の化合物; 86. 1mg)及び4-(ジメチルアミノ)ピペリジン(23. 1mg)から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(84. 2mg、90%)。

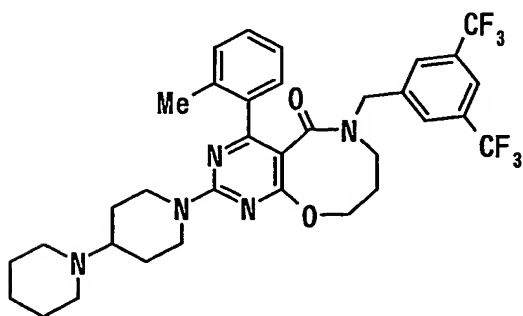
MS(EI) m/z : 621(M^+)

10 HRMS(EI): $C_{31}H_{33}F_6N_5O_2$ として

計算値: 621.2538

実測値: 621.2524

<実施例36>



15 実施例13と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-9-(メチルスルホニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-

5 ー6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例18の化合物;86.1mg)及び4-
 (ピペリジン-1-イル)ピペリジン(30.3mg)から、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチ
 ル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-9-[4-(ピペリジン-1-イ
 ル)ピペリジン-1-イル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オ
 キサゾシンが得られた(86.7mg, 87%)。

MS(EI)m/z:661(M⁺)

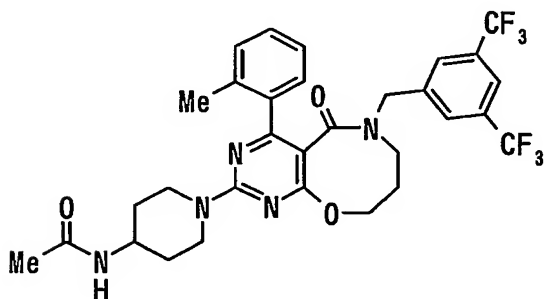
HRMS(EI):C₃₄H₃₇F₆N₅O₂として

計算値:661.2851

実測値:661.2845

10

<実施例37>



5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-
 メチルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,

15 5]オキサゾシン(参考例18の化合物;86.0mg)、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)
 ピペリジン(36.1mg)及び1,4-ジオキサン(1mL)の混合物を5時間加熱還流した。

反応液を酢酸エチルで希釈して、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を
 留去して得られた残渣に氷冷しながら3mol/L塩化水素-酢酸エチル(1mL)を加え
 て30分攪拌した後、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をテトラヒ

20 ドロフラン(1mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.1mL)及び無水酢酸(0.05mL)を氷
 冷下で加えた後、室温で30分攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して水で洗浄後、

無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製すると、9-[4-(アセチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(51.0mg、53%)。

MS(EI)m/z:635(M⁺)

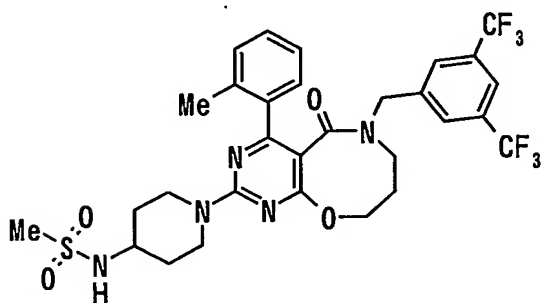
HRMS(EI):C₃₁H₃₁F₆N₅O₃として

計算値:635.2331

実測値:635.2360

¹H-NMR(400Mz, CDCl₃)ppm:1.25-1.41(2H, m), 1.91-2.05(6H, m), 2.07-2.19(1H, m), 2.25(3H, s), 3.04(2H, dd, J=11.2and11.2Hz), 3.28(1H, dd, J=14.6and4.9Hz), 3.75-3.90(1H, m), 3.85(1H, d, J=14.6Hz), 3.99-4.09(1H, m), 4.28-4.42(2H, m), 4.72(2H, brd, J=12.7Hz), 5.28-5.36(1H, m), 5.32(1H, d, J=14.6Hz), 6.91-6.98(1H, m), 7.02-7.08(1H, m), 7.19-7.26(2H, m), 7.57(2H, s), 7.80(1H, s)

<実施例38>



実施例37と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例18の化合物;86.0mg)、4-(t-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン(36.1mg)及びメチルスルホニルクロリド(0.0

5mL)から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-[4-(メチルスルホニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(31.7mg、31%)。

5 MS(EI)m/z:671(M⁺)

HRMS(EI):C₃₀H₃₁F₆N₅O₄S として

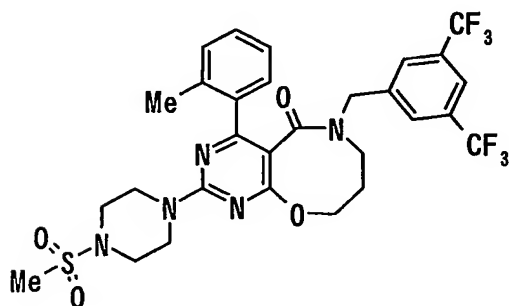
計算値:671.2001

実測値:671.2004

¹H-NMR(400Mz, CDCl₃)ppm:1.42-1.54(2H, m), 1.91-2.19(5H, m), 2.25(3H, s),

10 3.00(3H, s), 3.03-3.14(2H, m), 3.25-3.33(1H, m), 3.53-3.65(1H, m), 3.75-3.88(1H, m), 3.85(1H, d, J=14.6Hz), 4.29-4.42(2H, m), 4.64-4.75(2H, m), 5.32(1H, d, J=14.6Hz), 6.92-6.98(1H, m), 7.02-7.08(1H, m), 7.19-7.25(2H, m), 7.57(2H, s), 7.80(1H, s)

15 <実施例39>



実施例37と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例18の化合物;86.0mg)、1-(
20 トボキシカルボニル)ピペラジン(33.6mg)及びメチルスルホニルクロリド(0.05mL)から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-[4-(メチルスルホニル)

ピペラジン-1-イル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(54. 6mg、55%)。

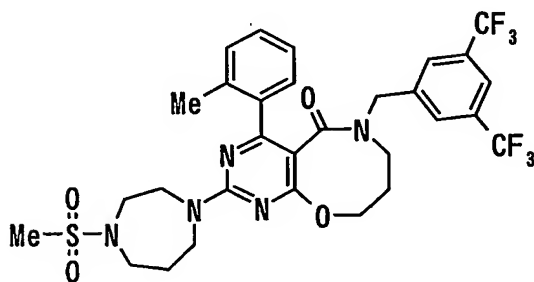
MS(EI)m/z:657(M⁺)

HRMS(EI):C₂₉H₂₉F₆N₅O₄S として

5 計算値:657.1844

実測値:657.1843

<実施例40>



- 10 実施例37と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例18の化合物;86. 0mg)、1-(t-ブトキシカルボニル)ホモピペラジン(36. 1mg)及びメチルスルホニルクロリド(0. 05 mL)から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-[4-(メチルスルホニル)ホモピペラジン-1-イル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(46. 4mg、46%)。

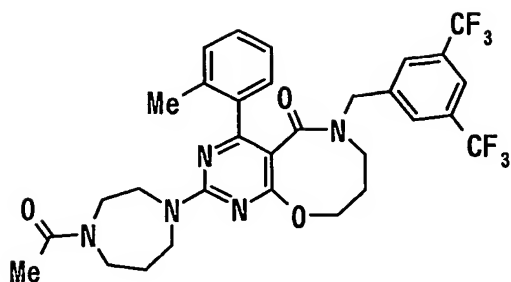
MS(EI)m/z:671(M⁺)

HRMS(EI):C₃₀H₃₁F₆N₅O₄S として

計算値:671.2001

20 実測値:671.2030

<実施例41>



実施例37と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ
 5 -6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例18の化合物;86.0mg)、1-(
 -ブトキシカルボニル)ホモピペラジン(36.1mg)及び無水酢酸(0.05mL)から、9-
 (4-アセチルホモピペラジン-1-イル)-5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジ
 ル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド
 [4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(39.5mg、41%)。

10 MS(EI) m/z :635(M^+)

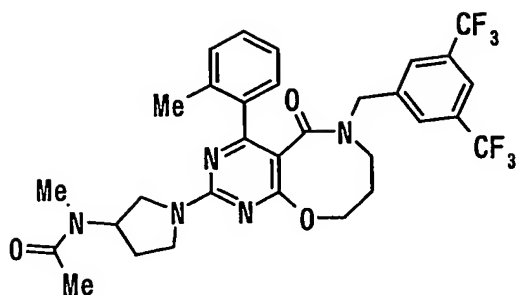
HRMS(EI): $C_{31}H_{31}F_6N_5O_3$ として

計算値:635.2331

実測値:635.2313

1H -NMR(400Mz, $CDCl_3$)ppm:1.83-2.06(4H, m), 2.12(3H, s), 2.25(3H, d, $J=3.9$ Hz),
 15 3.29(1H, dd, $J=15.1$ and4.4Hz), 3.33-4.15(10H, m), 4.29-4.42(2H, m), 5.31(1H, d,
 $J=15.1$ Hz), 6.91-6.98(1H, m), 7.01-7.08(1H, m), 7.19-7.25(2H,
 m), 7.57(2H, s), 7.80(1H, s)

<実施例42>



実施例37と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例18の化合物; 86. 0mg)、3-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチルピロリジン(36. 1mg)及び無水酢酸(0. 05mL)から、9-[3-(アセチルアミノ)-3-メチルピロリジン-1-イル]-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(52. 9mg、56%)。

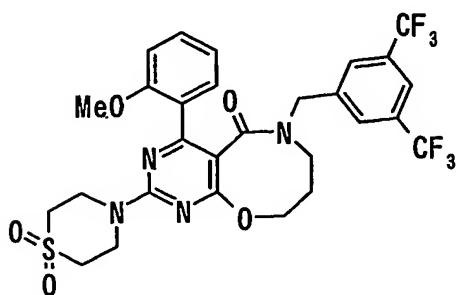
10 MS(EI)m/z:635(M⁺)

HRMS(EI): $C_{31}H_{31}F_6N_5O_3$ として

計算値:635.2331

実測値:635.2293

15 <実施例43>



- 5- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(メチルスルホニル)-7-(2-メトキシフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例19の化合物; 118mg)、チオモルホリン(100mg)及び1, 4-ジオキサン(1mL)の混合物を5時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈して、
- 5 水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)にて精製した。得られた結晶をテトラヒドロフラン(1mL)に溶解し、3-クロロ過安息香酸(105mg)を加えた後、室温で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲル
- 10 カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)にて精製すると、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-(1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)-7-(2-メトキシフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(104mg, 81%)。

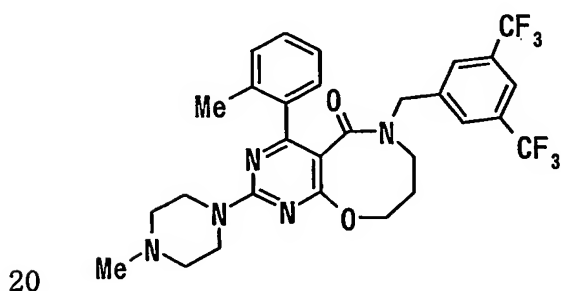
MS (EI) m/z : 644 (M^+)

- 15 HRMS (EI): $C_{28}H_{26}F_6N_4O_5S$ として

計算値: 644. 1528

実測値: 644. 1555

<実施例44>



実施例13と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-9-(メチルスルホニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例18の化合物; 115mg)及び1-メチルピペラジン(40. 3mg)から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-9-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(76. 2mg、61%)。

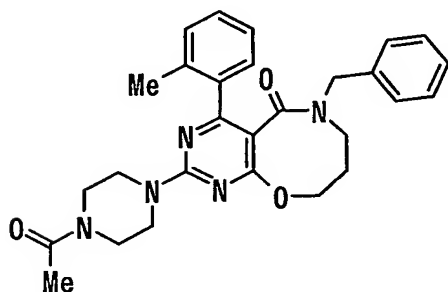
MS (FAB⁺) *m/z*: 594 (M+H⁺)

HRMS (FAB⁺): C₂₉H₃₀F₆N₅O₂ として

10 計算値: 594. 2304

実測値: 594. 2289

<実施例45>



15 実施例13と同様の方法により、5-ベンジル-7-(2-メチルフェニル)-9-(メチルスルホニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシン(参考例32の化合物; 65. 7mg)及び1-アセチルピペラジン(23. 1mg)から、9-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-5-ベンジル-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(45. 0mg、62%)。

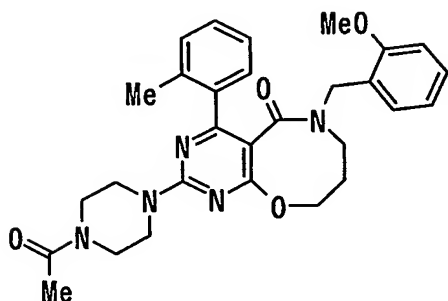
MS (FAB⁺) *m/z*: 486 (M+H⁺)

HRMS (FAB⁺) : C₂₈H₃₂N₅O₃として

計算値:486.2505

実測値:486.2505

5 <実施例46>



実施例13と同様の方法により、5-(2-メトキシベンジル)-7-(2-メチルフェニル)-9-(メチルスルホニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例33の化合物;70.2mg)及び1-アセチルピペラジン(23.1mg)から、9-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-5-(2-メトキシベンジル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(48.3mg、62%)。

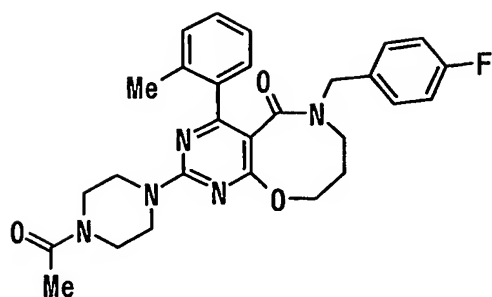
MS (FAB⁺) *m/z*:516 (M+H⁺)

HRMS (FAB⁺) : C₂₉H₃₄N₅O₄として

15 計算値:516.2611

実測値:516.2610

<実施例47>



実施例13と同様の方法により、5-(4-フルオロベンジル)-7-(2-メチルフェニル)-9-(メチルスルホニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシン(参考例34の化合物;68.4mg)及び1-アセチルピペラジン(23.1mg)から、9-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-5-(4-フルオロベンジル)-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1,5]オキサゾシンが得られた(42.0mg、55%)。

MS (FAB⁺) m/z : 504 ($M+H^+$)

HRMS (FAB⁺): $C_{28}H_{31}FN_5O_3$ として

10 計算値: 504.2411

実測値: 504.2408

次に本発明化合物について、有用性を裏付ける成績を試験例によって示す。

<試験例>

15 (1)NK1受容体拮抗試験

S. Dionらの方法(「ライフサイエンス(Life Sciences)」41巻、2269頁(1987年))を一部改変して用いた。

モルモットを打撲後、頸動脈より脱血し回腸を摘出した。摘出した回腸は、マグヌス管内に1gの負荷をかけて懸垂した。標本の反応は等張性に記録した。栄養液は、Tyrod
20 e液を用い、 O_2 95%、 CO_2 5%の混合ガスを通気、液温は32°Cとした。実験は、モルモット回腸をマグヌス管内に懸垂後、20分間平衡化した後開始した。被検化合物非存在

下のサブスタンスPの濃度反応曲線をコントロールとした。被検化合物のNK1受容体拮抗作用は、少なくとも3濃度の被検化合物を10分間前処置し、その後累積的に適用したサブスタンスPの濃度反応曲線より求めた。Kb値は、Schildの方法(「ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(Brit. J. Pharmacol.)」14巻、48頁(1959年))により求め、その結果を表1に記した。

Tyrode液の組成は以下の通りとした。NaCl;136.9, KCl;2.7, $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$;2.5, $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$;1.0, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$;0.4, NaHCO_3 ;11.9, glucose;11.1 (mmol/L)

表1

被検化合物	Kb (nmol/L)
実施例2記載化合物	0.294
実施例13記載化合物	0.217
実施例14記載化合物	0.798
実施例16記載化合物	0.105
実施例18記載化合物	0.459
実施例20記載化合物	0.0794
実施例25記載化合物	0.427
実施例26記載化合物	0.398
実施例27記載化合物	0.440
実施例29記載化合物	0.100
実施例37記載化合物	0.151
実施例38記載化合物	0.214
実施例41記載化合物	0.308
実施例43記載化合物	0.123
実施例44記載化合物	0.00631
TAK-637*	0.269

10 *特開平9-263585号公報の実施例18に記載の化合物

表1より、本発明化合物(1)又はその塩が、優れたNK1受容体拮抗作用を示すことが

分かる。

(2) モルモットシストメトリー試験

JS. Petersonらの方法(「ジャーナル・オブ・ファーマコロジカル・メソッズ(J. Pharmacol.Methods)」21巻、231頁(1989年))を一部改変して用いた。

- 5 モルモットをハロタン麻酔下、第10胸髄を切断した。その後、両側輸尿管を結紮し腎臓側を切断した。膀胱丁部にポリエチレンカテーテルを挿入し、生理食塩液注入路及び膀胱内圧測定路とした。モルモットをボールマンケージに拘束し2時間以上放置した。その後、膀胱カテーテルより室温の生理食塩液を6mL/hrの流速で膀胱内に注入しシストメトリーを施行した。有効膀胱容量が安定した後、被検化合物を頸静脈より静脈
- 10 内投与した。有効膀胱容量は排尿から排尿までの間に注入した生理食塩液の容量とし、被検化合物の効果は被検化合物投与前30分の膀胱容量平均値と投与後30分毎の膀胱容量平均値より増加率を求め、その結果を表2に記した。

表2

被検化合物	投与量(i. v.) mg/kg	膀胱容量増加率 (%)
実施例 1 6 記載化合物	0.3	59.4
実施例 2 0 記載化合物	0.3	40.4
実施例 4 1 記載化合物	0.3	36.8
TAK-637*	0.3	12.0
	1	23.8
	3	20.5

* 特開平9-263585号公報の実施例18に記載の化合物

15

表2より、本発明化合物(1)又はその塩が、効力および最大効果においてTAK-637よりも優れた有効膀胱容量増加作用を示すことが分かる。

産業上の利用可能性

本発明は新規な縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩に、優れたタキキニン受容体拮抗作用を有することを見出したものである。

中でも特に本発明化合物は優れたNK1受容体拮抗作用を有するものであることが明らかとなった。更に、本発明化合物は、上記の試験例によつて従来化合物より優れた有

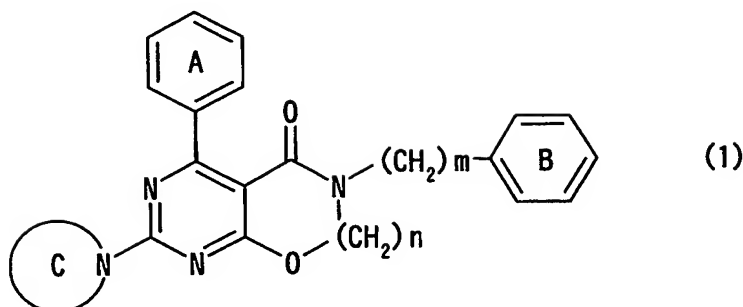
5 用性があることが確認された。

すなわち脊髄切断モルモットを用いたシストメトリーによる有効膀胱容量増加作用の測定によつて、タキキニン介在性疾患の一つである排尿障害に対する効果を確認したところ、公知の化合物TAK-637と比較して、本発明化合物はより優れた薬理的効果を示ものであることが確認された。すなわち、本発明化合物はより少ない投与量で、従来の化合物TAK-637と同程度の薬理効果を示し、また同一投与量で比較すると従来の化合物TAK-637より優れた薬理効果を示し、且つ最大効果においてTAK-637より優れている。

さらにまた、本発明化合物及びその塩は、毒性も低く安全である。従つて、本発明化合物及びその塩は、タキキニン受容体拮抗剤及び排尿障害治療剤等として高い有用性を有するものである。

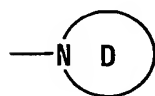
請求の範囲

1. 下記一般式(1)



- 5 (式中、A環及びB環は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換されていてもよい C_1 ～ C_6 のアルキル基、或いは C_1 ～ C_6 のアルコキシ基の中からそれぞれ独立して選ばれた1～3個の置換基(隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい)を有していてもよいベンゼン環を示し;

- C環は、窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでもよい5～7員の含窒素環を示し;
- さらに、C環は置換基(C_1 ～ C_6 のアルキル基、ヒドロキシル基、 C_1 ～ C_6 のアルコキシ基、ホルミル基、 C_1 ～ C_6 のアルキルカルボニル基、 C_1 ～ C_6 のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、或いはモノ又はジ置換の C_1 ～ C_6 のアルキルカルバモイル基、 C_1 ～ C_6 のアルキルスルホニル基、アミノ基、モノ又はジ置換の C_1 ～ C_6 のアルキルアミノ基、 C_1 ～ C_6 のアルキルカルボニルアミノ基、 C_1 ～ C_6 のアルコキシカルボニルアミノ基、 C_1 ～ C_6 のアルキルスルホニルアミノ基、オキシ基、6員の芳香族複素環式基、又は式
- 15

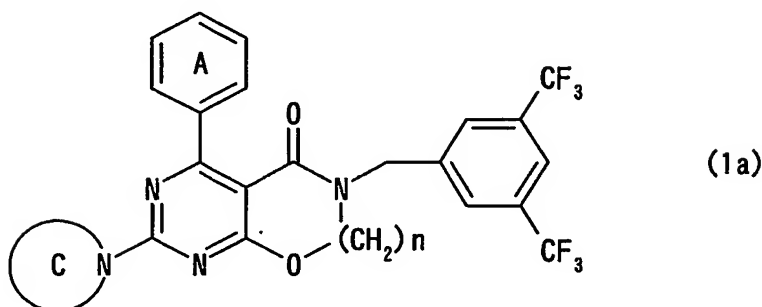


- (式中、D環は窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでもよく、さらに1個または2個のオキシ基で置換されている炭素原子を含んでもよい3～7員の非芳香族複素環を示す。)の中から選ばれた置換
- 20

基)を有していてもよく;

mは1又は2を示し;nは2又は3を示す。)で表される縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩。

5 2. 下記一般式(1a)

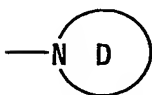


(式中、A環は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ のアルキル基、或いは $C_1\sim C_6$ のアルコキシ基の中からそれぞれ独立して選ばれた1~3個の置換基(隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい)を有して

10 いてもよいベンゼン環を示し;

C環は、窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1~3個のヘテロ原子を含んでもよい5~7員の含窒素環を示し;

さらに、C環は置換基($C_1\sim C_6$ のアルキル基、ヒドロキシ基、 $C_1\sim C_6$ のアルコキシ基、ホルミル基、 $C_1\sim C_6$ のアルキルカルボニル基、 $C_1\sim C_6$ のアルコキシカルボニル基、
 15 カルバモイル基、或いはモノ又はジ置換の $C_1\sim C_6$ のアルキルカルバモイル基、 $C_1\sim C_6$ のアルキルスルホニル基、アミノ基、モノ又はジ置換の $C_1\sim C_6$ のアルキルアミノ基、 $C_1\sim C_6$ のアルキルカルボニルアミノ基、 $C_1\sim C_6$ のアルコキシカルボニルアミノ基、 $C_1\sim C_6$ のアルキルスルホニルアミノ基、オキシ基、6員の芳香族複素環式基、又は式



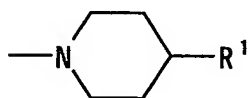
20 (式中、D環は窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1~3個

のヘテロ原子を含んでいてもよく、さらに1個または2個のオキシ基で置換されている炭素原子を含んでいてもよい3～7員の非芳香族複素環を示す。)の中から選ばれた置換基)を有していてもよく;

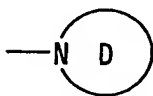
nは2又は3を示す。)で表される請求項1記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその

5 塩。

3. 前記一般式(1a)において、C環が、式



10 (式中、R¹は、ヒドロキシ基、C₁～C₆のアルコキシ基、ホルミル基、C₁～C₆のアルキルカルボニル基、C₁～C₆のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、或いはモノ又はジ置換のC₁～C₆のアルキルカルバモイル基、アミノ基、モノ又はジ置換のC₁～C₆のアルキルアミノ基、C₁～C₆のアルキルカルボニルアミノ基、C₁～C₆のアルコキシカルボニルアミノ基、C₁～C₆のアルキルスルホニルアミノ基、オキシ基、6員の芳香族複素環式基、又は式

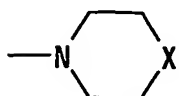


15

(式中、D環は窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、さらに1個または2個のオキシ基で置換されている炭素原子を含んでいてもよい3～7員の非芳香族複素環を示す。))で表される請求項2記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩。

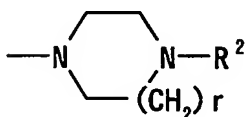
20

4. 前記一般式(1a)において、C環が、式



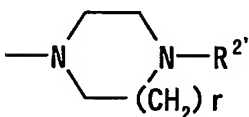
(式中、Xは、 $-O-$ 又は $-S(O)_q-$ を示し; q は0、1又は2を示す。)で表される基を示す請求項2記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩。

5. 前記一般式(1a)において、C環が、式



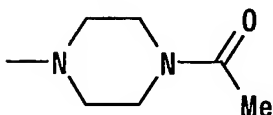
(式中、 R^2 は、水素原子、 $C_1\sim C_6$ のアルキル基、ホルミル基、 $C_1\sim C_6$ のアルキルカルボニル基、 $C_1\sim C_6$ のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、或いはモノ又はジ置換の $C_1\sim C_6$ のアルキルカルバモイル基又は $C_1\sim C_6$ のアルキルスルホニル基を示し; r は1又は2を示す。)で表される基を示す請求項2記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩。

6. 前記一般式(1a)において、C環が、式



(式中、R^{2'}は、アセチル基又はメチルスルホニル基を示し;rは1又は2を示す。)で表される請求項2記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩。

7. 前記一般式(1a)において、C環が、式



である請求項2記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩。

8. 前記一般式(1a)において、nが3である請求項7記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩。

9. 前記一般式(1)で表される化合物が、9-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-
5 5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキ
ソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンである請求
項1記載の化合物。

10. 前記一般式(1)で表される化合物が、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベン
10 ジル]-9-(1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)-7-(2-メチルフェニル)-
6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンであ
る請求項1記載の化合物。

11. 前記一般式(1)で表される化合物が、9-(4-アセチルホモピペラジン-1-イ
15 ル)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-
オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4,5-b][1, 5]オキサゾシンである請
求項1記載の化合物。

12. 前記一般式(1)で表される化合物が、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベン
20 ジル]-7-(2-メチルフェニル)-9-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-オキシ
-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 5]オキサゾシンである請求項
1記載の化合物。

13. 請求項1～12のいずれか1項に記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とするタキキニン受容体拮抗剤。

5 14. 請求項1～12のいずれか1項に記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とするNK1受容体拮抗剤。

15. 請求項1～12のいずれか1項に記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする頻尿、尿失禁等の膀胱機能疾患を含む排尿障害の予防又は治療剤。

10

16. 請求項1～12のいずれか1項に記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする潰瘍性大腸炎、クローン病を含む消化器疾患の予防又は治療剤。

15 17. 請求項1～12のいずれか1項に記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とするX線照射、化学療法剤、妊娠、偏頭痛、術後病、胃腸運動低下又は薬物投与の副作用等によって誘発される嘔吐の予防又は治療剤。

20 18. 請求項1～12のいずれか1項に記載の縮合二環式ピリミジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする喘息、咳、疼痛、偏頭痛、歯痛、リウマチ関節炎等の治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/JP03/00263

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D498/04, A61K31/519, 31/553, 31/5377, 31/541, 31/551,
A61P1/02, 1/04, 1/08, 11/06, 11/14, 13/00, 13/10, 15/00,
19/02, 25/04, 25/06, 29/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D498/04, A61K31/519, 31/553, 31/5377, 31/541, 31/551

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6147071 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 14 November, 2000 (14.11.00), & CN 1140172 A & JP 9-263585 A	1-18
A	EP 652218 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 10 May, 1995 (10.05.95), & CA 2135440 A & US 5585385 A & JP 8-67678 A	1-18
A	WO 97/24356 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 10 July, 1997 (10.07.97), & EP 843679 A1 & NO 9802405 A & US 6251894 B1 & JP 2000-506503 A	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing
date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means
"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 March, 2003 (11.03.03)

Date of mailing of the international search report
25 March, 2003 (25.03.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D498/04, A61K31/519, 31/553, 31/5377, 31/541, 31/551, A61P1/02, 1/04, 1/08, 11/06, 11/14, 13/00, 13/10, 15/00, 19/02, 25/04, 25/06, 29/00, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D498/04, A61K31/519, 31/553, 31/5377, 31/541, 31/551

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 6147071 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 2000. 11. 14 & CN 1140172 A & JP 9-263585 A	1-18
A	EP 652218 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 1995. 05. 10 & CA 2135440 A & US 5585385 A & JP 8-67678 A	1-18
A	WO 97/24356 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 1997. 07. 10 & EP 843679 A1 & NO 9802405 A & US 6251894 B1 & JP 2000-506 503 A	1-18

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリ

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 03. 03

国際調査報告の発送日

25 03. 03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

谷尾 忍



4 P

9550

電話番号 03-3581-1101 内線 3491